KLINIK UND THERAPIE DES HYPERNEPHROIDEN KARZINOMS

LORE ESCHRICH

1971

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor : Professor Dr. E. Schmiedt

KLINIK UND THERAPIE DES HYPERNEPHROIDEN KARZINOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lore Eschrich
geb. Krebs
aus Tegernsee

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizininischen Fakultät
Der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. M Schmidt-Mende

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.71

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG 5

I. PATHOLOGIE 6

Definition und Nomenklatur 6
Einteilung 8
Pathomorphologie 9
Pathologische Histologie und Histochemie 11
Ätiologie 12
Wachstum 14
Metastasierung 14
Pathogenese 17
Gleichzeitiges Vorkommen mehrerer Primärtumoren 18

II. KLINIK 19

Häufigkeit 19
Alter und Geschlecht 19
Lokalisation 19
Disposition 20
Symtomatik 21

Urologische Symptome 21
Nicht-urologische Symptome 24

Diagnose 29

Klinische Untersuchung 29
Laboruntersuchungen 29
Zytologie 30
Röntgenuntersuchung 31

Differentialdiagnose 37
Therapie 38

Operation 38
Strahlentherapie 41
Medikamentöse Therapie 45

Prognose 48

III. EIGENE BEOBACHTUNGEN 51

1. Kasuistik 51
2. Auswertung der Fälle 62

Alter und Geschlecht 62
Lokalisation 63
Pathologisch-histologische Befunde 63
Metastasierung 65
Anatomie 66
Anamnestische Angaben und Symptomatik 68
Primäre Einweisung 70
Klinische Untersuchungen 71
Therapie 75
Nachuntersuchung 75
Überlebenszeit 77
Prognose 77

3. Tabellen 80

IV. DISKUSSION 89

V. ZUSAMMENFASSUNG 97

SCHRIFTTUM 100

EINLEITUNG

Nierenparenchymtumoren sind - oft schon innerhalb eines einzigen Tumors - in ihrem Erscheinungsbild sehr vielgestaltig, entsprechend vielgestaltig und uneinheitlich sind auch die zahlreichen Veröffentlichungen über das hypernephroide Karzinom. Bereits die Pathologie dieses Tumors zeigt eine so grosse Variationsbreite, dass nach APITZ "fast jeder Untersucher die Grenzlinie an einer anderen Stelle setzt" (15). Entsprechend vielfältig ist auch das klinische Verhalten, so dass CREEVY (103) zu Recht bösartige Nierentumoren "neben Lues und Tuberkulose die grössten Verstellungskünstler in der klinischen Medizin" nennt.

Daher ist es angebracht, einen Gesamtüberblick über die Literatur der letzten Jahre und Jahrzehnte zu geben, sie zu sichten und zu ordnen, um daraus die Konsequenzen für die zur Zeit bestmögliche Therapie zu ziehen, die in der Kombination von Operation, Strahlen- und medikamentöser Therapie besteht, wobei die in Amerika eingeführte Hormontherapie einen gewissen Fortschritt zu bedeuten scheint.

Anschliessend werden eigene Beobachtungen an Hand von 71 Fällen aus der Chirurgischen Universitätsklinik, Urologische Abteilung, München, aus den Jahren 1959 bis 1965 mitgeteilt.

I. PATHOLOGIE

Definition und Nomenklatur

Unter der Bezeichnung "Hypernephrom" versteht man eine Geschwulst der Niere, deren Charakteristikum das Vorhandensein von typischen pflanzenähnlichen Zellen ist.

GRAWITZ (168) beschrieb 1883 als erster diese Tumorart, deren histologische Beschaffenheit, besonders die Verfettung der Tumorzellen und ihre Anordnung in Strängen, ihn an das Stroma der Nebennieren erinnerten. Er hielt sie deshalb für ins Nierengewebe versprengte Nebennierenkeime und gab ihr den anschaulichen Namen "Struma lipomatodes aberrata renis".

Wie STAEMMLER(367) herausstellt, erinnert allerdings nur die Struktur an den Aufbau der Nebennierenrinde, nicht das Aussehen. Das Protoplasma der Nebennierenrindenzellen ist schaumig-wabig, nicht wasserhell.

Die Bezeichnung Hypernephrom führte BERGSTRAND (51) ein, der sich der Grawitz' schen Lehre anschloss. ALBERTINI (6) und STAEMMLER unterscheiden neben dem "Nierenkarzinom", einem destruierend wachsenden Tumor, der keine für die hypernephroiden Tumoren typischen Zellformen aufweise, das "Hypernephrom". APITZ lehnt diese von LUBARSCH (244) begründete Zweiteilung der bösartigen Nierenepitheliome als gestaltlich nicht haltbar ausdrücklich ab und verwirft die Bezeichnungen "Hypernephrom" und "Hypernephroid". Er hält es histogenetisch für sicher, dass die "Nierenstrumen", "Nierenkrebse" und Karzinosarkome" (entsprechend seiner Bezeichnung und Einteilung der Nierenparenchymtumoren) nicht aus Adenomen, sondern aus differenzierten Nierenepithelien oder versprengten Nebennierenin seln hervorgehen.

Im klinischen Gebrauch des deutschen Sprachraums spricht man allgemein vom Hypernephrom und meint damit ein malignes Nierenkarzinom mit hellen oder granulierten Zellen.

Diese Zellarten unterscheidet das angloamerikanische Schrifttum ebenfalls, macht sonst aber meistens keinen Unterschied zwischen Hypernephrom und Adenokarzinom.

Um diesen Schwierigkeiten ein Ende zu bereiten und vor allem den Pathologen gemeinsame Arbeitsgrundlagen zu schaffen, gab die International Union against Cancer (195) 1965 in ihrer Tumor-Nomenklatur auch eine Einteilung der Nierenparenchymtumoren heraus.

A. Benigne

a) Tubuläres Adenom
b) Basophiles papilläres Adenom
c) Acidophiles papilläres Adenom
d) Klarzelladenom
(Adenom aus wasserklaren Zellen, benignes Hypernephrom, sog. benignes hypernephroides Nierenadenom)

B. Maligne

a) Papilläres Adenokarzinom
b) Tubuläres Adenokarzinom
c) Hellzelliges Karzinom
(Malignes Hypernephrom, malignes hypernephroides Nierenkarzinom)
d) Gekörntzelliges Karzinom
d) Embryonales Nephrom (Wilmstumor)

Dem pathologisch-anatomischen Befund und der klinischen Malignität entspricht am besten die Definition hypernephroides Karzinom (LARGIADER, 23o, GÜTGEMANN, 172, STAEHLER, 366

Einteilung

Britische Autoren (3o6, 317) benützen eine Klassifikation, die der Einteilung anderer maligner Tumoren entspricht, und ordnen sie auf der Grundlage ihrer histologischen Struktur als auch nach der Zellunregelmässigkeit und Häufigkeit von Mitosen. Sie unterscheiden drei Grade mit fortschreitender Malignität.

CLAES (96) unterteilt dagegen rein nach Zelltypen in Tumoren mit ausschliesslich klaren Zellen, die nach APITZ die höchstdifferenzierten sind, nach Tumoren mit intermediären Zellen als der am wenigsten differenzierten Komponente, und nach dem Vorhandensein von plasmareichen Zellen. Da die Histologie von Fall zu Fall und zwischen verschiedenen Bezirken des Tumors stark variiert, ist noch eine zusätzliche Unterteilung nach dem dominierenden - d.h. mindestens 6o % betragenden - Zelltyp notwendig.

Auch andere Forscher trennen Nierentumoren nach der überwiegenden Zellart. Einige Autoren (69, 146, 261, 28o) unterteilen Hellzell- und Granularzelltumoren und zeigen dabei, dass die zweite Gruppe prognostisch ungünstiger ist und früher metastasiert.

APITZ beschreibt vier Zelltypen: klare, protoplasmaarme, intermediäre und plasmareiche.

PEKOVIC (3o1) unterteilt vier Stufen fortschreitender Malignität nach dem makroskopischen Bild, ähnlich BERCKER und MAGNUS (46) sowie RUBIN (337); letztere versuchen eine beim hypernephroiden Karzinom schwierige Einteilung nach dem TNM-System (27o):

T = Primärtumor

T1/T2 = Primärtumor ohne Einbruch in die Nierenvene und ohne Kapseldurchbruch. Einbruch ins Nierenbecken möglich. Beweglichkeit nicht eingeschränkt.

T 3 = Primärtumor mit Einbruch in die Nierenvenen oder Durchbruch der fibrösen Kapsel. Keine Verwachsungen mit den Nachbarorganen, d.h. Begrenzung auf die Fettkapsel. Klinisch vermindert beweglicher Tumor.

T 4 Krebsige Verwachsung mit den Nachbarorganen oder krebsige Umwachsung des Nierenstiels. Klinisch unbeweglicher Nierentumor.

N = Regionale Lymphknoten. Keine Deformität der regionalen Lymphknoten.

N 1 = Regionale Lymphknoten verändert.

M = Fernmetastasen.

M 0 = Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M 1 = Fernmetastasen anwesend

M 1 a = Solitärmetastasen.

M 1 b = Multiple Metastasen.

Pathomorphologie

Bei der makroskopischen Betrachtung findet man im Nierengewebe sitzende, teilweise oder ganz eingekapselte Geschwülste die in 2/3 der Fälle glatt, im restlichen Drittel uneben, knotig und zumeist verschieblich sind (324).

Durch die ausgespannte durchsichtige Kapsel wird die typisch gelbliche und rötlich-weisse Farbe des Tumors sichtbar. Auf dem Schnitt findet sich in randständigen, kapselnahen Bereichen eine festere Konsistenz. Die zentralen Anteile und der Tumorkern sind oft völlig nekrotisch zerfallen, weich, zerfliesslich und weisen eine Ähnlichkeit mit Abszesshöhlen auf. Als Folge einer Blutung in den Tumorkern nach Gefässarrosion ist die Schnittfläche oft rötlich oder bei älteren Blutungen dunkelbräunlich bis bräunlich verfärbt. So entsteht das typische landkartenartige makroskopische Bild der vielfarbigen bunten Schnittfläche eines hypernephroiden Karzinoms (159).

RIOPELLE (324) trennt das sogenannte echte Hypernephrom vom nephroiden Karzinom, das eine blassgelb-gräulich-weisse Farbe und keine Zeichen von Nekrose aufweist, nicht eingekapselt ist und dessen Gewicht zwischen 67o und 23oo g schwankt.

Die meisten hypernephroiden Karzinome sind faust- bis kinderkopfgross, einige mandarinen- oder hühnereigross (48). BELL (42) wählte willkürlich den Durchmesser von 3 cm als Grenze zwischen dem gutartigen tubulären Adenom und dem Adenokarzinom, weil nur einer von 45 beobachteten Tumoren, die kleiner als 3 cm waren, sich als bösartig erwies.

Die Tumoren können riesige Ausmasse erreichen, der schwerste von BERGENDAL's (48) Serie wog 9 kg.

Entsprechend der mikroskopischen Unterteilung in klarzellige und granuliertzellige Karzinome besteht auch ein makroskopischer Unterschied (86). Das erstere, langsamer wachsende, ist von gelblicher Farbe, weicher Konsistenz, mehr oder weniger eingekapselt und reich vaskularisiert. Es können Jahre vergehen, bis der Tumor durch seine Kapsel bricht und metastasiert. Häufig metastasiert er dann lokal oder bildet grosse Thromben, die in die Venen einbrechen.

Das granuliertzellige Karzinom wächst rascher und ist maligner. Es bildet einen harten, stärker verdichteten Tumortyp, weniger vaskularisiert und von mehr infiltrierendem Wachstum. Es breitet sich direkt über Blut- oder Lymphbahn aus.

Beide beschriebenen Typen können auch gemeinsam in einem Tumor vorkommen. In diesem Fall kann ein Teil des Tumors aus grossen, weichen, gelben Massen bestehen, andere Stellen sind hart, knotig und fixiert. Das Verhalten bestimmt dann meist der granuliertzellige Anteil.

Pathologische Histologie und Histochemie

APITZ, der sich sehr eingehend mit dem Grawitz-Tumor befasst hat, unterscheidet vier Zellarten:
a) klare Zellen: ziemlich grosse, polygonale, klarbegrenzte Zellen mit optisch klarem Protoplasma, wenig Stroma im Bindegewebe und erweiterten sinusförmigen Gefässen. Sie speichern Lipoide in Form eines grösseren Tropfens.
b) protoplasmareiche Zellen: Sie unterscheiden sich von den erstgenannten durch geringeren Protoplasma- und Lipoidgehalt und unschärfere Begrenzung. Dieser Typ ist seltener als der erste, und wenn, ausschliesslich vorhanden.
c) intermediäre Zellen: Das Protoplasma ist leicht granuliert, das Fett in Form kleinerer Tröpfchen gespeichert. Der Kern kann an die klarzelligen erinnern, aber grösser, unregelmässiger und gröber strukturiert sein.
d) plasmareiche Zellen: Diese Zellart, mit eosinophilem Protoplasma, ist meist etwas kleiner als die klarzellige und neigt zu Riesenkernbildung.

Die unter a) und b) aufgeführten Typen werden von FOOT (141), MELICOW (261), RICHES (316), CAHILL (86) u.a. als klarzellige, die beiden letzteren als granuliertzellige Formen zusammengefasst.

Beide Arten können alveoläre, adenomatöse, tubuläre, papilläre oder cystische Formen bilden (86).

Im Gegensatz zu anderen Karzinomen werden beim renalen Karzinom oft regressive Veränderungen gefunden (69).

Typisch für das hypernephroide Karzinom ist die venöse Dilatation, in 3o % der operablen Fälle findet sich ein Einbruch von Tumormaterial in die Venen, der von prognostischer Bedeutung ist.

An einem reichen Untersuchungsmaterial von 488 Fällen wies BEARE (38) in 15 % einen isolierten Befall der Bindegewebskapsel und in 7o % eine zusätzliche Beteiligung der Fettgewebskapsel, die nie allein befallen ist, nach.

Histochemische Untersuchungen zeigen, dass das Zytoplasma der klaren Zellen Lipoide, Vitamin A, Glykogen und wasserhaltige Vakuolen enthält. Der Gehalt an Vitamin A wurde von ALLEN (11) durch Fluoreszenz im Mikroskop nachgewiesen.

An Enzymgehalt führt ALLEN die Bernsteinsäuredehydrogenase, DPN-diaphorase, Glukose-6-phosphatase, ATP-ase, saure und alkalische Phosphatase und unspezifische Esterase auf.

Die PAS-Reaktion - Periodic acid Schiffs Reagens (83) - nach Hochkiss-Mc Manus, durch die hauptsächlich Mucopolysaccharide und Glykogen nachgewiesen werden, fällt bei den klarzelligen Karzinomen in 64 % der Fälle positiv, bei den granuliertzelligen in 7o % der Fälle negativ aus (7o).

BÖTTIGER (7o) fand, dass Patienten mit positivem PAS und erhöhter BKS bei klarzelligem Karzinom dazu neigen, erhöhte Konzentrationen an alpha 1- und alpha 2-Glykoproteiden zu haben. Er vermutet, dass die klarzelligen, PAS-positiven Zellen einen Faktor produzieren, der fähig ist, die Glykoproteidsynthese zu veranlassen.

Ätiologie

Obwohl die Ätiologie des hypernephroiden Karzinoms beim Menschen grösstenteils unbekannt ist, wurden durch Tierversuche doch einige Fragen zur Karzinogenese erhellt.

1. Hormone

Als erster beschrieb KIRKMAN (211) 1959 die karzonogenetische Wirkung des Östrogens auf die Nieren des syrischen Goldhamsters. Diese Entdeckung wurde von anderen Forschern (56, 193) bestätigt.

Im allgemeinen wird den Versuchstieren Diäthylstilböstrol gegeben. Die Tumoren erscheinen etwa sieben Monate nach dem Beginn des Experimentes. Sie treten nur bei Männchen auf. Nur Weibchen, bei denen das Ovar entfernt wurde oder die noch nicht die sexuelle Reife haben (211), entwickeln ebenfalls in hohem Prozentsatz Tumoren.

Einseitige Nephrektomie erhöht die Anfälligkeit der Niere, beidseitige Nebennierenresektion, beidseitige Orchiektomie, Gabe von Prednison allein oder in Verbindung mit Progesteron, hindert das Tumorwachstum (58).

2. Chemische Karzonogene

Vor allem bei der Ratte wurden 7, 12-Dimethylbenzanthrazen, 2o-Methylchlorantren, Benzpyren und verschiedene Nitrosamine, einschliesslich Demethylnitrosamin getestet, die aber im Bereich der Nieren mehr Sarkome als Adenokarzinome hervorrufen. Adenokarzinome und Nierenadenome wurden durch hohe Gaben von Blei ausgelöst (75).

Beim Menschen ist in einigen Fällen die Entstehung von Nierentumoren durch das früher verwandte Kontrastmittel Thorotrast bekannt, das als Karzinogen wirkte. Seit 1949 wurden 19 Thorotrasttumoren nach retrogradem Pyelogramm beschrieben (77, 82, 114).

3. Viren

Auch Viren können in Tierversuchen Nierenkarzinome hervorrufen. Der erste Versuch wurde schon 1952 von LUCKÉ (245) beim Leopardenfrosch (Rana pipiens) beschrieben. Durch Polyoma- und SV 4o-Virus wurden Nierentumoren bei verschiedenen Tierarten (116), durch Geflügel-ES 4-Virus und MH-2-Virus Adenokarzinome bei Hühnern hervorgerufen (88).

Wachstum

Das klarzellige Karzinom wächst langsam und kann für eine unterschiedlich lange Zeit lokal bleiben. Es können Jahre vergehen, ehe der Tumor durch seine Kapsel bricht und metastasiert (87). Er metastasiert dann entweder lokal durch die Kapsel hindurch, oder er bildet grosse Geschwulstthromben, die in die Venen einbrechen. BOCHKOR (61) äussert die Vermutung, es handele sich in Fällen mit stark protrahiertem Verlauf vielleicht nicht um hypernephroide Karzinome, sondern nur um Adenome, welche mit der Zeit maligne entarten.

Das granuliertzellige Karzinom dagegen wächst rascher und mehr infiltrierend. Es breitet sich direkt über die Blut- oder Lymphbahn aus. HULTQUIST (194) fand bei 43 Fällen von hypernephroidem Karzinom regressive Vorgänge mit der Bildung einer typischen Narbe und eine langsam fortschreitende Hyalinisierung des Stromas. Gleichzeitig bemerkte er dabei in 26 Fällen endokrine Störungen, so dass eventuell eine Antikörperreaktion beim Verschwinden des hypernephroiden Karzinoms oder seiner Metastasen (siehe unten) vorliegen mag. Auch BORM (65) und KLIMPEL (212) beschreiben je einen Fall eines hypernephroiden Karzinoms mit begleitenden endokrinen Erscheinungen.

Metastasierung

Die Ausbreitung der Nierentumoren erfolgt kontinuierlich lymphogen und hämatogen. Die Expansion des Tumors geschieht durch intrakanalikuläres Vorschieben von Tumorzapfen und durch Einwachsen in die interstitiellen Bindegewebssepten, nicht selten mit ausgeprägter entzündlicher peritumuröser Stromareaktion (159).

Von der lymphogenen Metastasierung werden zunächst die regionären Lymphknoten des perirenalen Gewebes erfasst (4o % nach STAEHLER, 366).

Anschliessend werden die paraaortalen (4o, 7 % nach LUBARSCH, 244) und retroperitonealen Lymphknoten befallen. Nach STAEMMLER erfolgt die hämatogene Metastasierung bei Nierentumoren schneller und häufiger als die lymphogene Ausbreitung.

BELL (43) fand unter 337 Nierentumoren autoptisch nur 156 ohne Metastasen; in 181 Fällen lag bereits eine zum Teil ausgedehnte Metastasierung vor. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit zwischen Tumorgrösse und Metastasenhäufigkeit: bei Tumoren mit einem Durchmesser unter 3 cm lag nur sehr selten eine hämatogene Metastasierung vor. In der Reihenfolge der Organe, die von Metastasen betroffen werden, stehen die Lungen und das Skelettsystem an erster Stelle, wobei wiederum die Lendenwirbelsäule bevorzugt zum Sitz von Metastasen wird. Diese Knochenmetastasen sind oft osteolytisch, gelegentlich auch osteoplastisch (159).

Als Erklärung für die Absiedelung unter Umgehung der Lunge wird die Theorie von BATSON (3o-33) herangezogen, der die Möglichkeit der Einschwemmung von Blut bzw. Karzinomzellen aus der Niere - bei paradoxer Blutzirkulation (3o9) - in periphere Gefässgebiete auf dem Weg über die reich mit Anastomosen versehenen klappenlosen Wirbelvenen unterstellt. Diese Theorie wurde durch andere Forscher bestätigt (73, 99, 1oo, 264, 3o9). ANSON (14) hat häufig Verbindungen zwischen Plexus BATSON und Nierenvene der linken Seite, aber nur selten mit der der rechten Seite gezeigt.

Verteilung der Metastasen bei 562 Fällen von metastasierendem Hypernephrom; Sammelstatistik nach RICHES et al. (320):

Organ	klinisch diagnostiziert	postmortal diagnostiziert
Lunge	33 %	56 %
Leber	14 %	28 %
Knochen	32 %	46 %
Lymphknoten	13 %	27 %
Gehirn	5 %	8 %
Sonstiges	8 %	24 %

Aus dem Sektionsgut von LUBARSCH werden 40,7 % Metastasenbefall an paraaortalen Lymphknoten, 5 % an Metastasen von Schilddrüse, Milz, Pankreas, 10 % an Gehirnmetastasen angegeben, bei 15 % fand er die Niere der Gegenseite, bei 20 % Peritoneum und Pleura betroffen.

Auch ungewöhnliche Lokalisationen wie Harnblase (1,5), Vagina (188, 250, 284), Uterus und Vulva (175, 297), Ovar (250), Gingiva (198), Duodenum(187), Dünndarm (304), Finger und Zehen (13, 27), Haut(310), Hoden, Tonsillen, Larynx, Iris u.a. (366) wurden beschrieben.

Nach GASPARIAN (148) können die Metastasen eines hypernephroiden Karzinoms in allen Organen und Geweben, mit Ausnahme der Thymusdrüse, auftreten. Deshalb empfiehlt es sich in allen Fällen topographisch ungewöhnlichen Geschwulstwachstums zunächst immer die Metastasen eines hypernephroiden Karzinoms auszuschliessen (45).

Ein hypernephroiden Karzinom oder eine Hypernephrommetastase kann längere Zeit bestehen, ohne klinisch in Erscheinung zu treten.

Auch das Auftreten von solitären hämatogenen Metastasen, vor allem in Lunge und Gehirn (199), sowie das Auftreten von Spätmetastasen sind für das hypernephroide Karzinom typisch.

Pathogenese

1842 hatte ROCKITANSKY (327) die Meinung ausgesprochen, dass vielleicht die Geschwülste der Niere aus den in ihr abgeschnürten Keimen der corticalen Schicht der Nebenniere stammten.

1883 deutete GRAWITZ (168) den von ihm beschriebenen und nach ihm benannten Tumor als eine Entwicklung aus abgesprengten Keimen von Nebennierensubstanz. Er beruft sich dabei auch auf Virchow, der schon vor ihm auf die Ähnlichkeit des "Nierenlipoms" mit Nebennierengeweben hingewiesen hatte.

Diese Auffassung, die lange Zeit, zuletzt für die hellzelligen, trabekulären, von ihm "hypernephroid" genannten Tumoren, noch von LUBARSCH (244) vertreten wurde, ist der neueren gewichen, die die Geschwülste entweder von den Nierenkanälchen herleitet (11, 178) und sie mit den Rindenadenomen in enge Beziehung setzt oder ihnen eine dysontogenetische Entwicklung aus Frühstadien der Nierenentwicklung oder der des Mesothels zuschreibt (15, 148, 324).

Nach MELICOW (261) entspringen die granulierten, spindeligen Zellen den glomerulären Endothel-(Epithel-)Zellen.

CAHILL (86) schreibt die Entstehung der hellen, blasigen Zellen dem metanephrogenen Gewebe, d.h. der Rinde, dem Henle System zu, die granulierten bezeichnet er als Abkömmlinge des Wolff' schen Gangsystems, d.h. der Markgegend. Dem entspräche das vorwiegende Erscheinen der hellen Zellen in der Rinde, das der granulierten in der Markgegend.

Seit 19oo wurden 23 Fälle von hypernephroidem Karzinom in der Literatur gefunden, bei denen Metastasen oder Lokalrezidive 1o bis 37 Jahre nach Entfernung des Primärtumors auftraten (143, 167, 2o8, 221, 333, 369, 377, 38o), in einem Fall sogar 5o Jahre nach dem Auftreten des Primärtumors (394).

Bei einem Nierentumor kann es sich auch um die Metastase einer anderen Geschwulst in die Niere handeln. Nach LUBARSCH's Sektionsstatistik finden sich Nierenabsiedelungen in einem Prozentsatz von

32,4	bei Nebennierengeschwülsten,
16,3	bei Lungen- und Bronchuskarzinom,
15,4	bei Schilddrüsenkarzinom,
1o,6	bei Mammakarzinom,
über 5	bei Haut-, Leber-und Ovarialtumoren und
über 2	bei Ösophagus-, Gallenblasen-, Magen- und Prostatakrebsen.

Koagulierende Mechanismen spielen eine Rolle in der Entwicklung von Metastasen; Antikoagulantien können die Metastasenbildung beeinträchtigen. Eine Erklärung für diese Erscheinung gibt es vorerst noch nicht, da Antikoagulantien nicht etwa Tumoransiedelungen verhindern, noch ihr Verbleiben in den Blutgefässen fördern (137).

Gleichzeitiges Vorkommen mehrerer Primärtumoren

Über das gleichzeitige Vorkommen von malignen Primärtumoren neben einem hypernephroiden Karzinom wurde berichtet (1o5, 272, 293), und bei Autopsien wurde ein Prozentsatz von 4-11 angegeben (272, 397). WHISENAND et al. (41o) fanden bei 83 Fällen autoptisch 14, HAJDU und THOMAS (176) bei 1oo Fällen von hypernephroidem Karzinom sogar 3o multiple Primärtumoren. In der Reihenfolge der Häufigkeit war der Sitz der zweiten Primärgeschwulst in Lunge, Magen, Kolon, Prostata und Leber zu finden. HAJDU und THOMAS fanden in zwei Fällen sogar das gleichzeitige Vorkommen von drei verschiedenen Primärtumoren.

II. KLINIK

Häufigkeit

Die malignen Nierentumoren Erwachsener werden in Bezug auf alle malignen Geschwülste, die beim Menschen vorkommen, mit 1 % (66), 2,2 % (1o, 35, 366) und 2,5 % (411) angegeben. 95 % der Nierentumoren sind bösartig, 8o % der bösartigen Nierentumoren sind hypernephroide Karzinome (361). Nach den statistischen Berichten der BRD (37o) sterben in Deutschland jährlich 12oo Menschen an einem bösartigen Nierentumor bei insgesamt 44oo Todesfällen infolge Urogenitalkarzinom.

Alter und Geschlecht

Obwohl das hypernephroide Karzinom in allen Lebensaltern gefunden wird, sind das 6. und 7. Dezennium vorwiegend betroffen, wobei wiederum das 6. Lebensjahrzehnt besonders stark betroffen ist (317, 318). Bei Frauen liegt der Altersdurchschnitt etwas höher; meist tritt bei ihnen das hypernephroide Karzinom erst nach der Menopause auf (86). Im Kindesalter und in jüngeren Jahren treten hypernephroide Karzinome nur selten auf (95, 18o, 185, 289, 3o7, 36o). Männer werden häufiger betroffen als Frauen. PRIESTLEY (3o6) und WANDSCHNEIDER (396) geben ein Verhältnis von Männer : Frauen = 7 : 3 an, während sich bei ROYCE (336) Männer : Frauen = 4 : 1, bei CAHILL 3 : 1, bei DEUTICKE (1o7) 4 : 3 verhalten, wohingegen PAUL (299) und WEBER (4oo) ein Verhältnis von 1 : 1 fanden.

Lokalisation

Nach den Untersuchungen von RICHES (32o) fand sich bei der Auswertung von 2314 Nierentumoren ausser einer gewissen Spielbreite bei den einzelnen Tumorformen kein wesentliches Überwiegen einer Körperseite. Nach anderen Autoren tritt bei hypernephroiden Karzinomen der Tumor häufiger in der rechten Niere auf (148, 25o, 35o).

Über ein doppelseitiges Auftreten von Nierengeschwülsten wurde in der Literatur bisher in 34 Fällen berichtet (119, 191, 339). Es wird die Möglichkeit von Metastasen eines kontralateralen Nierentumors erörtert (24, 29, 8o, 2o4, 286, 421). STAPOR (368) berichtet von einem histologisch gesicherten zweiten Primärtumor, RAVICH (313) von zwei primären hypernephroiden Karzinomen in derselben Niere.

Bei der Lokalisation innerhalb der Niere zeigt sich eine Bevorzugung der Nierenpole gegenüber der Parenchymmitte (RICHES, 32o). Nach FITZGERALD und MULLINS (138) sowie SCHMITZ (35o) ist der Ausgangspunkt vorwiegend im oberen, nach BERGENDAL (48) und BAUM (36) im unteren Pol gelegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in einem unterschiedlich hohen Prozentsatz bei Totalbefall der Niere (nach SCHMITZ bei 23 %) zum Zeitpunkt der Operation sich die ursprüngliche primäre Lokalisation der Geschwulst nicht mehr bestimmen lässt. Diesen Feststellungen kommt nicht nur theoretische Bedeutung zu, da nach BERGENDAL in 2/3 der Fälle mit negativem Palpationsbefund der Tumor zum oberen Pol der Niere gehört. CAHILL vertritt die Ansicht, dass inoperable Fälle häufiger linksseitig vorkommen, da die tiefere Lage der linken Niere oft eine verzögerte Erkennung bedinge, ausserdem trete eine Hämaturie öfter bei der rechten Niere auf.

Disposition

Nierentumoren werden in allen Ländern der Erde beobachtet (6, 43, 135, 252, 412). Vergleichende Statistiken ergeben aber auffallende Häufigkeitsunterschiede (186). So liegen in Italien, Spanien und den übrigen mediterranen Ländern die Zahlen niedriger als in Dänemark und England. Die geringsten Häufigkeitsangaben stammen aus China und Japan (136, 166, 42o). In den Vereinigten Staaten findet sich unter der weissen Bevölkerung eine deutlich höhere Morbidität infolge Nierentumoren als unter dem farbigen Anteil der Bevölkerung (134, 21o).

Das Verhältnis weiss : schwarz beträgt 9 : 1(176). Vergleichende Untersuchungen in England zeigten, dass auf die sozial besser gestellten Bevölkerungsschichten mehr Nierentumoren entfallen als auf die sozial niedrigeren Schichten (318).

Von einem familiär gehäuften Vorkommen des hypernephroiden Karzinoms wurde bisher nur dreimal berichtet. BRINTON (79) fand eine Familie, in der der Vater zwei Söhne und eine Tochter an diesem Tumor starben, während bei den Fällen von RICHES (32o) und GRIFFIN (17o) jeweils zwei Familienmitglieder betroffen waren.

Symptomatik

Urologische Symptome

1. Hämaturie

a) Makrohämaturie

Leitsymptom ist die manchmal nur einmalige, in 54,7 % (218) schmerzlose Makrohämaturie, die sich mitunter erst nach Wochen, Monaten und Jahren wiederholen kann, oder als Dauerblutung auftritt. Sie tritt plötzlich auf und dauert Tage oder auch nur Stunden an, um dann spontan wieder zu verschwinden. Die Angabe der Häufigkeit ihres Auftretens schwankt zwischen 4o-8o % (48, 86, 164, 25o, 291, 4o4), wird aber meistens mit 5o-6o % angegeben (6, 34, 129, 158, 16o, 246, 318, 35o, 366, 396, 422).

Hypernephroide Karzinome führen nur teilweise durch Einbruch ins Nierenbecken zur Blutung. Häufiger stammen die ersten Blutungen aus um das Nierenbecken gestauten Nierenbeckengefässen, infolge des Eindringens des Tumors in die Venen (344). Selbst bei grösserem Umfang können zentral lokalisierte hypernephroide Karzinome mit ausgeprägt expansiver Verdrängung des Nierenbeckenkelchsystems ohne Blutung bleiben, wenn eine derbe Kapsel den Einbruch ins Kelchsystem verhindert (159).

b) Mikrohämaturie

In der Regel ist bei zahlreichen Nierentumoren im makroskopisch klaren Urin eine Erythrozyturie nachzuweisen. Sie ist Folge einer tumorbedingten peripheren Parenchymkompression mit Venenstauungen, sowie lokalen Gewebsirritationen und sekundär entstandenen entzündlichen Veränderungen im Nierenbecken und nach übereinstimmenden Untersuchungen, insbesondere von STAEHLER (365), in 9o-1oo % der Fälle vorhanden. STAEHLER fordert deshalb bei jeder unklaren Mikrohämaturie eine routinemässige urologische Durchuntersuchung im Hinblick auf einen eventuellen Tumor. Die röntgenologische Untersuchung zur Klärung der Blutungsursache deckt nicht selten einen Uratstein auf, bei gleichzeitigem Vorliegen eines hypernephroiden Karzinoms (172).

2. Schmerzen

Relativ spät treten Schmerzen auf und nur in etwa 2o % der Fälle (159, 216, 396). Sie treten als dumpfe an- und abschwellende Schmerzen im Bereich eines Nierenlagers, gelegentlich mit Ausstrahlung zur Wirbelsäule, auf. Ausgelöst werden sie durch Kapsel- und Parenchymspannung infolge der Tumorexpansion sowie peritumorale und perirenale entzündliche Veränderungen (159, 318, 361). Bei Druck auf naheliegende Nerven ist der Charakter mehr neuralgiform und strahlt in die Lende, Hüfte oder in den Oberschenkel aus (5o).

Durch Blutkoagula und Tumoranteile, die mit dem Harnstrom in den Harnleiter geschwemmt werden, werden bei der Ureterpassage kolikartige Schmerzen hervorgerufen (159). Auch Blasenbeschwerden bis zu Tenesmen können auftreten (5o). Nicht selten sind die Beschwerden im Nierenlager bereits Folge einer lymphogenen Metastasierung in das perirenale und retroperitoneale Gewebe oder auch hämatogen entstandener Knochenmetastasen der Lendenwirbelsäule.

3. Palpabler Tumor

Da der obere Nierenpol, besonders links, innerhalb der Thoraxapertur liegt, überrascht es nicht, dass der palpable Tumor in der neueren Literatur mit 22 % (50) bis höchstens 60 % (350) angegeben wird. ISRAEL (197) fand ihn noch bei 75 %. Er lässt sich eigentlich nur ab einer gewissen Grösse tasten. Nur bei mageren Patienten mit dünnen, völlig entspannten Bauchdecken - gegebenenfalls im warmen Bade - sind auch kleinere Nierentumoren zu erfassen (159). Man tastet bei der bimanuellen Untersuchung einen grossen ballotierenden Tumor; es empfiehlt sich allerdings, zu häufiges Palpieren zu unterlassen, um nicht Tumorgewebe in die Blutbahn zu bringen (50).

Ein tastbarer Tumor gilt als prognostisch ungünstig (220). Im Hinblick auf die Suche nach einer verfeinerten Tumordiagnostik ist der Wert der Palpation sehr eingeschränkt (386).

Die klassische Symptomentrias: massive Hämaturie, Schmerzen und palpabler Tumor findet sich nur bei ca. 10- 15 % der Patienten, und zwar meist erst in den Spätfällen (129, 176, 291).

4. Traumatische oder nichttraumatische Rupturen

Traumatische oder nichttraumatische Rupturen von Nierentumore sind selten, aber möglich. Von 53 Rupturen bei Nierentumoren wurde berichtet, davon sind 8 Fälle spontaner und 5 Fälle traumatischer Ruptur bei Hypernephrom überliefert (120, 122, 147, 153, 233, 248, 268, 290, 356). Die erste traumatische Ruptur eines hypernephroiden Karzinoms wurde 1946 von NYSTRÖM (290) berichtet. Wahrscheinlich hat die Tumorniere viel von ihrem elastischen Stroma verloren und ist empfänglich für eine Ruptur (147).

5. Nierenanamnese

Bei etwa 20 % der Patienten liegen eine Nierensteinanamnese oder begleitende Nierensteine vor (11) oder das Vorhandensein von Nierenanomalien (41, 53, 165, 203, 215, 258). Bekannt ist das gleichzeitige Auftreten von Cyste und Tumor (124, 209).

Nicht-urologische Symptome

Etwa 3o % der Fälle kommen wegen nicht-urologischer Symptome zum Arzt.

1. Fieber

Nach den Angaben von VOÛTE (391) steht bei den am häufigsten mit Fieber verlaufenden Tumoren das hypernephroide Karzinom an dritter Stelle. ISRAEL (196) beschrieb 1896 den Temperaturabfall nach Operation eines Hypernephroms, andere Autoren konnten die Beobachtung in allen Fällen bestätigen (62, 158, 366).

Das Vorkommen des Fiebers wird im allgemeinen mit 15-2o % angegeben (68, 159, 197, 263). Manche Autoren fanden es bei der Hälfte der Fälle (148, 256, 262). SCHMITZ (35o) fand bei 1o8 Patienten in 29 Fällen eine sonst ursächlich nicht erklärbare Temperaturerhöhung.

Der Charakter des Fiebers ist sehr unterschiedlich, es kann periodisch oder kontinuierlich, prä- oder posthämaturisch in Erscheinung treten. Als Ursache des Fiebers kommt die Adsorption von nekrotisch-toxischem Material bei Blutungen im Tumor in Frage (47). Möglicherweise kann das Fieber auch durch Begleitkrankheiten wie beispielsweise Pyelonephritiden, aszendierende Nephritiden oder Cystitiden hervorgerufen werden (5o, 159, 35o). WILDBOLZ (411) deutet das Fieber als anaphylaktische Reaktion des Organismus auf die Tumorprodukte, CREEVY (1o3) ist der Ansicht, dass der Tumor eine spezifisch fieberproduzierende Substanz bildet, was sich aus der Tatsache eines von WARBURG nachgewiesene eigenen Stoffwechsels erklären liesse. Nach CLAES (96) ist das Auftreten von Fieber bei Frauen häufiger.

2. Leistungsknick

Während bei Tumorlokalisationen im Bereich des Digestivtraktes im Allgemeinbefinden des Kranken relativ früh ein

Leistungsknick (172) sowie Schwächegefühl, Ermüdbarkeit, Nachtschweiss, Gewichtsabnahme neben den organspezifischen Veränderungen klinisch erfassbar werden, treten die allgemeinen Symptome einer Krebserkrankung beim hypernephroiden Karzinom weniger deutlich auf. Sie entwickeln sich allmählich in Zeiträumen von Monaten und Jahren und verlieren den auf eine maligne Geschwulstbildung hinweisenden Charakter. Der typische Gewichtsverlust mit Gewichtssturz und nachfolgender Kachexie wird vielfach erst bei sehr weit fortgeschrittenen hypernephroiden Karzinomen mit multiplen Metastasierungen beobachtet und kann auch trotz generalisierter Metastasierung ganz ausbleiben (159).

3. Anämie und Polyzythämie

Folge der oft monatelang bestehenden Mikrohämaturie und der toxischen Erythrozytenzerstörung ist eine sekundäre Anämie, von GÖDDE (159) in 4o %, von SCHMITZ in 1/3 der Fälle beobachtet.

Andererseits tritt bei ungefähr 6 % der Kranken eine Polyzythämie auf.

Über 15o Fälle von hypernephroidem Karzinom mit sekundärer Polyglobulie wurden in der Literatur beschrieben (152, 363). ALLEN (11), de WEERD (4o2) und LENNERT und SCHWEMMER (232) stellen dem Begriff der "renalen Anämie" den der "renalen Polyzythämie" gegenüber.

Prompter Rückgang der Polyglobulie nach Nephrektomie und erneutes Auftreten bei Metastasierung (35o) lassen vermuten, dass ein kausaler Zusammenhang zum Nierentumor vorliegt. Auch fehlen die für die Polyzythämia vera charakteristischen Befunde wie Leukozytose mit Linksverschiebung, Thrombozytose, Milztumor oder gesteigerte Myelo- oder Thrombozytopoese (GIGER, 152). Die genannten Autoren nehmen eine periphere Aktivierung des die Erythropoese steigernden Hormons Erythropoetin durch den Nierentumor an.

Da in einigen Fällen im hypernephroiden Karzinom-Extrakt eine erhöhte Erythropoetinaktivität nachgewiesen wurde, vermutet GIGER, dass die Tumoren Erythropoetin bilden. Normalerweise wird dieses Hormon in den juxtaglomerulären Zellen gebildet und ins Blut abgegeben.

4. Erhöhte Senkung

Eine oft erhebliche Beschleunigung sowohl im Ein- wie im Zwei-Stunden-Wert findet sich in etwa 9o % der Fälle (5o). 73 % dieser Fälle zeigen Metastasierung. Bei letzteren Fällen wird die erhöhte BKS meist von Fieber begleitet (96, 238).

5. Blutdruckerhöhungen

Als weiteres Symptom findet sich nicht selten eine begleitende Hypertonie in Form eines einseitig bedingten Hochdrucks (173, 174, 388). GÖDDE fand bei 22 % eine deutliche Erhöhung des Blutdrucks, der sich unmittelbar oder nach längerem Intervall nach der Nephrektomie normalisierte (159). Der Hochdruck kann auch über längere Zeit das einzige Symptom sein (311).

Als Ursache der Hypertonie werden ein Goldblattmechanismus nach einer krebsigen Infiltration oder eine tumurös-toxische Nephritis (5o) oder ein stärkeres Ansprechen der Tumornierengefässe auf Adrenalin (2) angenommen. ROBERTSON (325) berichtet über einen Renin produzierenden Tumor.

6. Intestinale Störungen

In einigen Fällen lösen Nierentumoren Beschwerden im Magen-Darm-Kanal, wie chronische Obstipation, Völlegefühl und begleitenden Meteorismus aus. Bei ARNER und von SCHREEB (19) traten gastro-intestinale Störungen bei 6 % auf.

7. Elektrolyt-, Ferment und Stoffwechselstörungen

Hyperkalzämie ist oft, sogar beim Fehlen von Knochenmetastasen, zu finden (382). Eine durch Polyurie und starken Natriumverlust bedingte Hyponaträmie wurde von LASSEN (231) beschrieben, die nach Nephrektomie verschwand. Die alkalische Phosphatase kann auch beim Fehlen von Knochenmetastasen erhöht sein (159). BÖTTIGER fand eine Erhöhung der ULDH in 75 % von Nierentumoren. Auch eine sekundäre Amyloidose wurde beschrieben (72).

8. Kardiovaskuläre Symptome

Zehn Fälle von ausgedehnten arterio-venösen Shunts innerhalb eines gleichzeitig vorkommenden Hypernephroms wurden in der Literatur beschrieben (414). Zwar enthalten hypernephroide Karzinome häufig zahllose kleine arterio-venöse Fisteln, diese erlangen jedoch nur in seltenen Fällen eine Grösse, die die Symptomatik bestimmen kann.

9. Metastasensymptome

in 9 % machen nach DEUTICKE (107), in 11 % nach ARNER et al. (19) die Metastasen das Erstsymptom beim hypernephroiden Karzinom aus. 28 % aus MIDDLETON's Serie von 503 Fällen zeigten schon zur Zeit der Diagnosestellung Metastasensymptome (266), auch BÖTTIGER (69) gibt an, dass in 25 % der Fälle bereits zum Zeitpunkt der Operation Metastasen aufgetreten waren.

a) Respiratorische Symptome

Respiratorische Symptome sind durch Bevorzugung der Lungen durch Hypernephrommetastasen bedingt. Die Metastasierung erfolgt durch die Vena cava caud. Charakteristisch sind die multiplen "Cannon-Ball"-Metastasen (21).

Bei Infiltration des Rippenfelles kommen Pleuraergüsse vor, beim Reiz des Zwerchfelles durch den Tumor kann es zu paroxymalen Hustenanfällen kommen (34), die Lungenmetastasen können Hämoptysen verursachen (34, 358).

b) Neurologische und ossogene Symptome

Am häufigsten werden ischialgiforme Beschwerden angegeben (353). Neurologische Störungen treten auch bei Gehirn- oder Wirbelkörpermetastasen mit nachfolgender Rückenmarkskompression auf. Das hypernephroide Karzinom ist eines der "ossophilen" Karzinome (296). Die Knochenmetastasen sind meist multipel, gelegentlich kommen auch solitäre Metastasen vor, die ein Knochensarkom vortäuschen können und sich durch Schmerzen, Anschwellen oder Spontanfrakturen äussern können (34, 343, 348). Gelegentlich findet sich auch das sogenannte Hesse' sche Zeichen (366), das auf einer Reizung des Sympathikus beruht und durch Temperaturdifferenzen zwischen beiden Beinen gekennzeichnet ist.

c) Kardiovaskuläre Symptome

Metastasen, Tumoreinbruch und Tumorstauung können verschiedene kardiovaskuläre Symptome, wie Obstruktion der Vena cava, Entstehung eines chronischen Cor pulmonale (373) oder Varikozelenbildung verursachen. Varikozelen kommen nach GLOOR (156) in 4,8 %, nach RICHES et al. (320) in 0,6 % der Fälle vor. RICHES misst dem Symptom keine Bedeutung bei.

d) Priapismus

als Folge von Metastasen eines hypernephroiden Karzinoms wurde in der Weltliteratur dreizehnmal beschrieben (40, 361, 403).

Diagnose:

Seiner oft ganz uncharakteristischen Symptomatik wegen wird die Diagnosestellung des hypernephroiden Karzinoms oft beachtlich verzögert.
35 % der insgesamt 232 Fälle von ARNER und von SCHREEB (19) wurden anfangs falsch diagnostiziert, bis zur richtigen Diagnosestellung dauerte es bei 6 Fällen zwischen 1-4 Monate, bei 43 Fällen 4-12 Monate, bei 33 Fällen mehr als 12 Monate.

Weist die Symptomatik auf einen malignen Tumor unbekannter Lokalisation hin, sollte deshalb in allen Fällen zunächst nach einer Krebserkrankung im Bereich des Digestivtraktes, der Lungen oder der Nieren gefahndet werden. (172).

1. Klinische Untersuchung

Durch die klinische Untersuchung kann gelegentlich palpatorisch eine Resistenz im Nierenlager erfasst werden (siehe oben). Teilweise weist ein leichter Druck- oder Klopfschmerz auf tumorbedingte Stauungen hin. Nur ausgedehnte Nierentumoren imponieren bei der klinischen Inspektion durch eine Vorwölbung der Bauchdecken und Schonung der betroffenen Bauchseite beim Atmen (159). Die Kontrolle des RR kann einen wichtigen Hinweis geben.(173, 174).

2. Laboruntersuchungen

Hier steht die Urinanalyse mit dem Nachweis der Erythrozyturie an erster Stelle. Eine Erhöhung der Urin-LDH bei Patienten mit malignen Neubildungen im Bereich der Niere entdeckten 1962 WACKER und DORFMAN (392). Bei negativem Sedimentbefund empfehlen BÖTTIGER et al. (72) die Bestimmung der LDH im Urin, die bei 75 % der Fälle von bösartigen Nierentumoren erhöht sein soll.

Es wurde auch versucht, die Erhöhung der LDH dem Malignitätsgrad zuzuordnen, es fand sich aber keine Beziehung (17, 162). Etliche Autoren finden diese Methode nützlich für die frühe Erkennung eines Nierentumors (3o2, 331). Allerdings kommt erhöhte LDH auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen vor (322). Deshalb lehnen andere Autoren den klinischen Wert dieser Methode ab (113, 312).

Befinden sich infolge von Harnwegsinfektion oder Steinleiden Leukozyten, Erythrozyten oder Eiweiss im Urin, wird das Ergebnis falsch positiv (321), da 75 % aller Patienten mit Harnwegsinfektionen eine erhöhte ULDH zeigen und Infekte mit grösserer Sicherheit zum Anstieg der ULDH führen als Harnwegstumoren. Besteht keine offene Verbindung zwischen Tumor und Harnwegen oder liegt der Tumordurchmesser unter 2 cm, kommt es zu falsch negativen Ergebnissen (384).

Hohe Fibrinogenwerte, Erhöhung der alpha 2- und gamma-Globuline, Polyglobulie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie können gewisse Hinweise auf einen Nierentumor bieten, sind aber keinesfalls spezifisch.

Auch der CRP-Test wird von einigen Autoren empfohlen. (217, 239, 374). STROHMENGER (374) fand bei hypernephroiden Karzinomen in 5o % positiven Ausfall der CRP-Reaktion. BALOGH (25) fand in einzelnen Fällen beim hypernephroiden Karzinom die für das Prostatakarzinom typischen Onkogranulozyten im Urinsediment.

3. Zytologie

Die zytologische Prüfung des Urins nach PAPANICULAOU (298) die allerdings selten durchgeführt wird, da sie einer besonderer Erfahrung bedarf, lässt zwei Zelltypen erkennen:

a) ungewöhnlich grosse Zellen mit unregelmässigen oder multiplen Kernen, besonders auch Zellen mit mitotischen Veränderungen, und

b) vakuoläre Zellen mit klarem Zytoplasma, reich an Lipoiden, wie sie für das klarzellige Hypernephrom typisch sind.

4. Röntgenuntersuchung

Die Klärung oder Erhärtung der Diagnose kann vor allem die Röntgenuntersuchung bringen (10). Dabei stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung:

a) Abdomenübersicht

Bereits auf der Leeraufnahme kann ein vergrösserter, aufgetriebener, unregelmässig begrenzter Nierenschatten oder ein durch den Tumor verdrängter Nierenschatten (220) auf einen Tumor hinweisen, auch Kalkspangen und - ringe können ein erster Hinweis sein (159). Durch vorherige Entgasung oder Entlastung des Darmes kann der Aussagewert der Übersichtsaufnahmen besonders bei Nierentumoren wesentlich gesteigert werden (359).

b) Ausscheidungsurogramm

Das i. v. Urogramm zeigt häufig Kompression, Verdrängungen oder Füllungsdefekte des Nierenhohlsystems oder eine Ausziehung oder Verzerrung der Nierenkelche und Kelchhälse (10, 129, 138). Grosse Tumoren mit völliger Durchsetzung oder Blockade der Nierenvenen können das Bild der stummen Niere hervorrufen. Nach SIGEL (359) sezernieren 25-30 % der Tumornieren kein Kontrastmittel mehr. CAHILL gibt eine differenzierte Interpretation des Röntgenbefundes an. Grosse Tumorschatten mit verlängerten, teils verengten, teils erweiterten Kelchen und daneben normales Nierengebiet sind nach seinen Untersuchungen charakteristisch für das klarzellige hypernephroide Karzinom. Für das ganuliertzellige Karzinom spricht eine Kontraktion des harten, dichten Tumors, so dass die Kelche fast ganz geschlossen sind und das Nierengewebe einen dichteren Schatten zeigt als normal.

Die grossartigen Ergebnisse einiger Autoren bei der detaillierten Darstellung des Kelchsystems und der Nierenumrisse (140, 295) sind in der klinischen Praxis nicht bestätigt worden. (126).

Wenn der Befund nicht beweisend ist, sollte die Untersuchung unter Nachspritzen einer grösseren Kontrastmittelmenge (10, 49, 127) und mit Kompression der Ureteren (10, 184, 220) wiederholt werden.

Allerdings haben 6 % der Patienten eine völlig normale Ausscheidungsurographie (129, 242); auch können nach Untersuchungen von COPE (101) Tumoren von einer Grösse bis zu 2 cm nicht erkannt werden. Grössere Tumoren sind mit der Ausscheidungsurographie ebenfalls übersehen worden (127), da man bei Tumoren, die nach aussen wachsen und das Hohlsystem nicht verändern, keine pathologischen Veränderungen im i. v. Urogramm findet.

c) Infusionsurographie

Bessere Ergebnisse als das einfache Ausscheidungsurogramm bringt die Infusionsurographie (346). Wegen der 2-3-fachen zeitlichen Belastung wird sie nicht grundsätzlich durchgeführt, sondern entweder als Zweituntersuchung wegen unklarer Befunde bei vorausgegangener Normaltechnik oder als Erstuntersuchung in Fällen, bei denen wegen Niereninsuffizienz (123) oder bei stark geblähten oder adipösen Patienten (236) eine ausreichende Darstellung vor vornherein nicht zu erwarten ist. Viele geringfügige pathologische Veränderungen werden deutlicher, eine Beurteilung des Nierenparenchyms, bei der normalen Ausscheidungsurographie im allgemeinen nicht möglich, gelingt mit der Infusionsurographie fast immer (349).

d) Aortographie, selektive Angiographie

Die Frühdiagnose des Nierenkarzinoms gelingt nur mittels der Nierenangiographie (294), die in 90-95 % die richtige Diagnose zulässt.(255).
Die Anwendung der Nierenangiographie wird empfohlen, wenn Urographie, Infusionsurographie bzw. Infusionspyelotomographie einen negativen oder unklaren Befund ergeben haben (49

Die Aorto- bzw. selektive Angiographie ist besonders wichtig zur Klärung der Differentialdiagnose benigner Tumor - maligner Tumor und Zyste - Zyste und Tumor. ALKEN nennt die Angiographie die ideale Routinediagnostik.

Bei Nierentumoren, die bereits mit den anderen röntgenologischen Methoden geklärt wurden, wird die Angiographie empfohlen, um - vor allem bei grossen Tumoren - Ausdehnung, Infiltration der Umgebung und zusätzliche Gefässversorgung festzustellen, da diese Kenntnis wichtig für das Operationsvorgehen ist (255). Die femorale oder translumbale Aortographie erlaubt in der arteriellen, venösen oder in der parenchymatösen Spätphase eine präzise Abgrenzung des Tumors vom umgebenden Nierengewebe sowie von entzündlichen Veränderungen und Abszesshöhlen (159). Typisch sind für das hypernephroide Karzinom die zahlreichen, nur im Angiogramm nachweisbaren pathologischen Gefässneubildungen. Arterio-venöse Anastomosen, in 8o-9o % aller hypernephroiden Karzinome nachweisbar (17), die ein unentwirrbares Netz bilden, irregulär verlaufen, streckenweise dilatiert sind, beherrschen in der Regel das Bild (4o5). Kontrastmittelextravasate oder -depots können sichtbar werden und die Differentialdiagnose gegenüber Nierencysten erlauben (294). Die Venen der Fettkapsel können bis zu einem Durchmesser von 15 mm erweitert sein (4).

Im allgemeinen wird die Übersichtsaortographie nach der SELDINGER-Methode (354) empfohlen (4o3, 4o5) mit Einführung des Katheters unter Bildverstärker-Fernsehkontrolle (4o5). WEHLING (4o3) empfiehlt die Aortographie, wenn durch die vorherigen Untersuchungen noch keine Seitenlokalisation erfolgt ist. Ist sie erfolgt, dann führt man besser die selektive Nierenarteriogaphie durch, damit kleinere Gefässe besser aufgefüllt werden und um störende Gefässüberlagerung anderer Organe zu vermeiden (49, 64, 112). Überhaupt sollte jede Angiographie so selektiv wie möglich sein (294, 4o3).

Bei der selektiven Angiographie wird die Anwendung des OEDMANN-Katheters (292) unter Sichtkontrolle empfohlen (143, 4o3). Allerdings zwingt das häufige Vorkommen akzessorischer Nierenarterien oft zur Aufgabe der Selektivität (149).

Diagnostische Schwierigkeiten bereiten relativ avaskularisierte Tumoren. (Nach WATSON (399) handelt es sich dabei zum grössten Teil um gemischt klarzellige und granuliertzellige). Eine sichere Unterscheidung zwischen gutartigem Adenom und wenig vaskularisiertem oder zentral nekrotischem Tumor oder zwischen gutartiger Cyste und Cyste mit sekundärem Tumor ist nicht immer möglich (2 % Fehldiagnosen bei WATSON, 5 Versager bei einer Serie von 7o Fällen bei USON et al. (387)). Bei den schwerwiegenden Folgen einer Fehldiagnose wird Zurückhaltung in der Deutung bei entsprechend differentialdiagnostisch unsicheren Cysten bzw. Tumoren (219, 243) angeraten (219, 243).

LINDVALL (237) empfiehlt als verbesserte Methode eine selektiv noch ausgeprägtere Kontrastmittelfüllung pathologischer Tumorgefässe durch Pharmakoangiographie.

Hypernephrommetastasen stellen sich angiographisch ebenso dar wie der Primärtumor (154).

e) Nephrographie, Zonographie

Die Nephrographie bzw. Tomo- oder Zonographie wird in Kombination mit dem Ausscheidungsurogramm (1o2, 126, 184, 393), der Infusionsurographie (159, 236, 394) oder der Angiographie (67, 127, 398) empfohlen und ermöglicht jeweils genauere Aussagen (415).

f) Retropneumoperitoneum

Gelegentlich kann ein Retropneumoperitoneum zur Darstellung von Konturveränderungen der Niere, perirenaler und regionaler Tumorausbreitung (1o) durchgeführt werden.

g) Retrograde Pyelographie

In einzelnen Fällen eingeschränkter Nierenfunktion oder schwerer Adipositas (10) kann die retrograde Darstellung mit ausgedehnten wie lokalisierten Füllungsdefekten auf einen Nierentumor hinweisen (159). Auf die für den Patienten subjektiv gelegentlich unangenehme retrograde Pyelographie mit Gefährdung durch iatrogene Harnwegsinfektion kann, insbesondere seit Anwendung der Infusionsurographie, verzichtet werden. (123, 236, 349).

h) Nephro-Szintigraphie und Isotopen-Nephrographie

CASSEN et al. (89) führten die Szintigraphie in die klinische Praxis ein. WESTPHAL et al. (408) führten die ersten Nierenszintigramme beim Menschen durch.

Bei Urämie oder ausgeprägter Kontrastmittelunverträglichkeit steht diese Untersuchungmethode an erster Stelle (49) und belastet auch schwerkranke Patienten in keiner Weise (10).

Mit Hilfe der Isotopen-Nephrographie können funktionelle Störungen, mittels der Nephro-Szintigraphie Lage, Form und Grösse der Nieren sowie Defekte dargestellt werden. Im Hinblick auf die Dignostik der Nierentumoren ist in erster Linie die Szintigraphie von Bedeutung, die mit Hg^{197} Chloromerodrin oder Hg^{203} Salyrgan erfolgt. Diese reichern sich nach Applikation im Nierengewebe an und emittieren eine messtechnisch leicht erfassbare gamma-Strahlung. Mit Hilfe von Strahlendetektoren - auch mittels der Szintillationskamera (345) - gelingt es , relativ klar abgegrenzte Projektionsbilder der Niere aufzunehmen, wobei Parenchymdefekte als Aktivitäts-Aussparungen dargestellt werden. Der Speicherungsausfall muss mindestens einen Durchmesser von 2,5 - 3 cm haben, um szintigraphisch dargestellt werden zu können (254).

Durch Vervollkommnung dieser Methode in den letzten Jahren wurden von HAYNIE et al. (181), WOODRUFF (418) und STEWART et al. (371) bei den meisten Patienten mit Cysten und Tumor die richtigen Diagnosen gestellt.

BLACK et al. (52) und ROSENTHAL und BLACK (332) gelang es, Nierencyste und - tumor durch doppelisotope Szintigramme zu differenzieren. MORRIS et al. (275) geben 90 %, KESSELIAS et al. (206) 91,4 % positive Szintigramme an. FAUST et al. (132) empfehlen eine regionale Oxygenation in Fällen, wo die gewöhnlich Szintigraphie nicht weiterhilft, durch Zugabe einer Wasserstoffperoxydlösung, die eine höhere Konzentration der verabfolgten Radioisotope im Tumorgewebe bewirkt.

i) Cavographie und Lymphographie

Die Cavo- und Lymphographie können die Grenzen der Operabilität bei nachgewiesenem Tumor aufzeigen (10, 351, 421) und bringen sehr oft eine Thrombose der Vena cava oder der Vena renalis wie auch eine Cavakompression durch Tumorausbreitung zur Darstellung. Dies ist besonders wichtig für die linke Seite, da eine Thrombose der Vena cava bei Tumor der linken Niere die Schnittführung zur Freilegung der Niere ändern kann (255).

Die gewöhnliche Cavographie ermöglicht die Darstellung der Vena renalis nur in Ausnahmefällen; eine zuverlässigere, jedoch kompliziertere Methode zur Kontrastmittelfüllung der Nierenvenen selbst ist die selektive Nierenvenographie. Zur Sichtbarmachung der Nierenvene links wird die selektive Phlebographie durch die Vena spermatica sinistra erwähnt (64).

Die Cavographie belastet den Patienten nur gering (278).

Die Lymphographie orientiert ebenfalls über mögliche Operabilität und erfasst die Ausdehnung der retroperitonealen Lymphdrüsenmetastasierung (44, 159).

Differentialdiagnose

Im Hinblick auf die differentialdiagnostische Abgrenzung können insbesondere benigne Nierentumoren erhebliche Schwierigkeiten bieten. Ausserdem sind grössere umschriebene Cysten abzugrenzen, die palpatorisch wie ein Tumor imponieren und auch im Urogramm und in Schichtaufnahmen einen Tumor vortäuschen können (159).

Die Klärung bringt meistens die selektive Angiographie (117, 118, 390), auch verbunden mit Nephrotomographie (94), es bleiben aber immer einige Zweifelsfälle (219).

Wenn die Diagnosestellung mit anderen Mitteln unmöglich ist, und der Verdacht sich mehr auf eine Cyste gerichtet hat, darf die - nicht ungefährliche (223) - Punktion vorgenommen werden (228, 235, 285). Die Untersuchung des Punktates erlaubt, eine Artdiagnose zu stellen. Die im Punktat enthaltenen Tumorzellen sowie die extrazelluläre Substanz sind PAS-positiv. MADSEN (247) empfiehlt bei älteren Patienten in schlechtem Allgemeinzustand mit grossem asymptomatischen Füllungsdefekt im Urogramm die Nephrozystographie durch Nadelpunktion und Füllung mit Kontrastmittel.

Im Zweifelsfall ist eine Probefreilegung der Niere indiziert, zumal auch Tumor und Cyste nebeneinander bestehen und benigne Cysten maligne entarten können.

LÖHR (243) tritt bei negativem angiographischen Befund für eine Probefreilegung der Niere ein, wenn das Symptom einer Hämaturie in der Anamnese vorliegt.

Abzugrenzen sind alle retroperitonealen Tumoren ohne Zusammenhang mit der Niere (389).

Therapie

I. Operation

1. Operation bei Tumoren ohne Metastasen

Die Nephrektomie ist die Therapie der Wahl (50). Weil die Grösse des Tumors kein endgültiger Beweis für seine Aktivität ist (86), sollte die Grenze der Operabilität beim hypernephroiden Karzinom ausreichend weit gezogen werden (48). Da Nierentumoren, solange keine Metastasen vorhanden sind, fast immer entfernt worden sind, hat man keinen Vergleich mit nicht operierten Tumoren. Da spontane Heilungen selten sind und mit einem Fortschreiten des Prozesses und Auftreten unangenehmer Symptome gerechnet werden muss, sollte man operieren, solange noch die Möglichkeit besteht, zumal die Risiken einer Operation 1 % oder weniger betragen (164).

Der Zugang kann retroperitoneal-extrapleural (auch mit dem erweiterten Schnitt nach NAGAMATSU (283), transperitoneal im 8. Intercostalraum oder thorakoabdominal durch Resektion der 9. (214) oder 10. (81) Rippe erfolgen.

Während GÖDDE (159) und SCHMITZ (350) der Ansicht sind, dass der retroperitoneale Zugang grundsätzlich genüge, befürworten andere Autoren den transperitonealen (81, 220) oder den thorakoabdominalen Zugang (92, 93, 98, 214, 255, 276).

Die meisten Autoren ziehen die radikale Operation der einfache vor (81, 159, 165, 326). Nur bei Einnierigen und doppelseitigen Tumoren sind Teilresektionen angebracht (215, 258, 335, 376). Nach einer Umfrage von BROSIG (81) operierten 1967 an 35 Urologischen Kliniken des In- und Auslandes noch fast 50 % konventionell. Bei der radikalen Nephrektomie ist der Zugang vorwiegend transperitoneal.

Entfernt werden soll:

a) Der Tumor, seine Kapsel und die restliche Niere, da so der Tumor besser begrenzt werden kann, ausserdem wegen der Möglichkeit interstitiellen Tumorwachstums ausserhalb der Hauptmasse des Tumors und um Ablagerung von Metastasen oder Recidivierung in derselben Niere auszuschliessen (164).

b) Perirenales Fett und Faszie, da nach SCHREIBEN (351) in 43 %, nach BEARE (38) in 70 % die perirenale Fettkapsel tumorinfiltriert ist.

c) Nierenvene und Tumorthrombus aus V. renalis und V. cava. Nach McDONALD und PRIESTLEY (259) findet sich in 54 % ein Tumorthrombus, die venöse Invasion geht mit dem Vorkommen von Lungenmetastasen parallel (246).

Im allgemeinen wird vor Entfernen des Tumors die primäre Venenligatur gefordert (81, 359), um die intraoperative Ausschwemmung von Tumormaterial zu verhindern. Nach KLOSTERHALFEN (214) soll die Vene nach der Arterie, bzw. sollen beide simultan unterbunden werden, um die Möglichkeit des Abflusses über die Kollateralvenen auszuschalten.

d) Angrenzende periaortale und pericavale Lymphknoten sollten in dem Bereich zwischen Diaphragma und A. mesenterica inf. entfernt werden (164, 203).

e) SCHMITZ (350) fordert die Entfernung des gesamten Harnleiters mit Ureterostium und der das Ostium umgebenden Blasenwand, da von Ureterstumpfrecidiven berichtet wird (105).

f) Angrenzende Eingeweide, vor allem Dickdarm (164) oder Milz (81) oder Muskulatur, die infiltriert sind, sollen soweit wie möglich entfernt werden.

SCHREIBER (351) hat versucht, einen Zusammenhang zwischen gewissen röntgenologischen Zeichen und der möglichen Operabilität aufzustellen. Auf eine erschwerte Operation oder auf Inoperabilität können folgende Röntgenzeichen hinweisen:

Kalkeinlagerung im Tumor, unscharfe Begrenzung des Psoasrandes auf der Tumorseite, Verzerrung oder Ausziehung der Nierenkelche und Kelchhälse auf dem Ausscheidungsurogramm oder der Nephrotomographie sowie Verdrängung der Vena cava inferior, nachgewiesen durch Cavographie. SCHREIBER empfiehlt aber, nicht allein auf Grund ungünstiger Röntgenzeichen von einer Operation abzusehen. Im allgemeinen betrachtet man Tumoren, bei welchen die Vena cava inf. oberhalb der Nierenvenen mit Tumormassen ausgefüllt ist, für inoperabel (81, 351). In Ausnahmefällen kann die Vena cava inf. unterbunden oder teilreseziert werden (203).

2. Operation bei Tumoren mit Metastasen

In der Literatur sind 176 Fälle von spontaner Heilung eines Karzinoms bekannt, darunter 31 Fälle von hypernephroidem Karzinom (28, 39, 74, 129, 130, 161, 177, 213, 241) bzw. bei diesem vor allem das Verschwinden von Metastasen, insbesondere von Lungenmetastasen (28, 74, 85, 130, 161, 200, 201, 305, 308).

In den meisten Fällen trat die Regression nach der operativen Entfernung des Primärtumors auf (16, 70, 200, 201, 207, 241, 249, 269, 271, 305). ADOLFSSON (3) berichtet von der Entfernung einer Lungensolitärmetastase mit typischen klaren Hypernephromzellen, wo fünf Jahre nach dieser Operation noch immer kein Primärtumor gefunden werden konnte, dieser sich also vermutlich zurückgebildet hatte.

Nach GOODWIN (161) liegt keine echte Heilung vor, da in solchen Fällen nach der Autopsie histologisch noch erhaltene Gebiete mit klaren Zellen gefunden wurden; vielmehr wurde der Prozess irgendwie unterbrochen oder unter Kontrolle gebracht.
Möglicherweise stellt sich der Körper nach der Entfernung eines Tumors um. Dies kann auf einer immunologischen Reaktion beruhen (106, 161) und unter hormoneller Kontrolle erfolgen (54, 320). Die Häufigkeit eines wirklichen Verschwindens von Hypernephrom oder Hypernephrommetastasen ist unbekannt, aber sicher grösser als die Literatur berichtet (161).

Da Metastasierung bei einem hypernephroiden Karzinom nicht immer Inoperabilität bedeutet und Metastasen sehr langsam wachsen können, wird bei lokal infiltrierenden Tumoren und hypernephroidem Karzinom mit Solitärmetastasen zur radikalen Operation geraten (203) und zur nachfolgenden (50) oder vorausgehenden (386) Entfernung der Solitärmetastasen. Solitärmetastasen wurden erfolgreich entfernt aus Lunge (8, 309, 341), Knochen (7, 257, 265) und Vagina (260). ALBRECHT (7) beschreibt einen Fall mit 9-jähriger Überlebenszeit nach Entfernung einer soliären Metastase in der Scapula. Einem Patienten von MIDDLETON (266) wurde eine Gehirnmetastase 14 Jahre nach der Nephrektomie entfernt; 17 Jahre nach dieser Gehirnoperation lebte der Patient noch.

Bei multipel metastasierendem Tumor kann die Nephrektomie eine erhebliche symptomatische Besserung des subjektiven Befindens erzielen (157, 158, 164, 350), so dass in Fällen mit Schmerzen, Fieber oder Hämaturie eine Entfernung des Tumors aus palliativen Gründen angezeigt ist. Eine Nephrektomie bei multiplen Metastasen in der Hoffnung auf Verschwinden der Metastasen ist in höchstem Grade spekulativ und sollte daher aus diesem Grund allein nicht vorgenommen werden (266).

II. Strahlentherapie

Lange Zeit war die Rede von einer Strahlenresistenz der hypernephroiden Karzinome (86). RICHES (319) erhebt engerisch Einspruch gegen diese These und fordert die Nach- und noch mehr die Vorbestrahlung. Schon 1934/35 waren Erfolge in der Strahlentherapie zu verzeichnen (63, 398, 409). In den letzten Jahren wurde laufend der Beweis für die längere Überlebenszeit bei Anwendung von Bestrahlung erbracht (76, 189, 279, 291). Zur Schonung des Patienten wird heute allgemein die Anwendung ultraharter Strahlen empfohlen (50, 220, 227, 352), zumal mit der konventionellen Röntgenbestrahlung kaum Erfolge zu verzeichnen waren (18, 222, 314, 336) und geringe Strahlendosis nach

LEVITT (234) sogar zu akuten und chronischen Nephritiden führen kann.

1. Die Vorbestrahlung

Die Vorteile einer Vorbestrahlung sind nach RICHES (319):
a) Die Begrenzung der Aussaat von Tumorzellen unter der Operation. Bei einer vorhandenen Tumorinvasion der Gefässe haltensie daher KUTTIG und ZUNTER (227) für wirkungsvoller als die Nachbestrahlung.

b) Durch Schrumpfung der um die Niere herum gelegenen Venen und eine gewisse Verkleinerung des Tumors wird die Operation technisch leichter, und

c) kann dadurch ein inoperabler Tumor operabel werden. Da der Effekt nur karzinostatisch und nicht kurativ ist, ist die Nephrektomie immer noch notwendig, soll aber nicht sofort an die Vorbestrahlung angeschlossen werden, da das Gewebe ödematös ist, die Gefässe verwachsen sind und die Operation infolgedessen schwierig ist. RICHES (319) empfiehlt in seinem Behandlungsvorschlag, nach internistischer Vorbehandlung und vor allem Therapie der Anämie eine Hochvoltbestrahlung von 3000 R Herddosis in zwei bis drei Wochen durchzuführen, anschlissend drei Wochen abzuwarten und dann erst die radikale Operation anzuschliessen.

2. Die Kurzzeitbestrahlung

Eine Variante der präoperativen Tumorbestrahlung stellt die sogenannte Kurzzeitbestrahlung dar. Dabei werden zweimal täglich je 500 R auf das Tumorgebiet eingestrahlt, bis eine Gesamtdosis von 2000 R erreicht ist, und die Operation unmittelbar danach angeschlossen.

Man verfolgt mit dieser Art der Bestrahlung eine Devitalisier der Tumorzellen, d.h., dass interoperativ ausgeschwemmte Zellen nicht mehr teilungsfähig sind, wodurch Metastasenbildung verhindert werden kann.

Die Kurzzeitbestrahlung hat sich im Institut für physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München, Abteilung Strahlentherapie, besonders bei Tumoren im Mund- und Halsbereich bewährt. Versuche, ob diese Art der Bestrahlung auch im Abdominalbereich und bei Nierenmalignomen anwendbar und erfolgversprechend ist, laufen zur Zeit (184).

3. Die Nachbestrahlung

Die Nachbestrahlung soll möglichst bald nach der Operation angeschlossen werden; meist wird sie nach der Entfernung der Hautnähte vorgenommen (26, 226, 227, 323),

Für eine Nachbestrahlung sprechen folgende Gründe:

a) eine allgemeine Verbesserung des Sicherheitsfaktors, wobei vermutlich angenommen wird, dass auch bei sogenannter radikaler Tumorentfernung die Gefahr eines Lokalrezidivs oder einer Metastasierung gegeben ist (220),

b) bei Tumoreinbrüchen in die Venen können nach einer Nephrektomie Fremdgewebsreste in Gefäss-Stümpfen verbleiben (226, 82). Diese Tumorreste können Ausgangspunkt einer Metastasierung oder eines Lokalrezidivs werden,

c) bei unvollständiger Entfernung des Tumors kann die Prognose verbessert werden. (319).

Eine Nebenbehandlung mit Vitaminen, Leberschutztherapie, anabolen Hormonen und Fermentsubstitution zur Vermeidung eines Strahlenkaters wird trotz der geringen Belastung durch die ultraharten Strahlen allgemein angeraten (50, 226, 227, 323, 319, 347). Von mehreren Autoren (50, 220, 323) wird die Technik der Heidelberger Klinik (226, 227) empfohlen, die unter Stehfeldbedingungen mit einem ventralen Feld in senkrechter Einstrahlungsrichtung, einem um etwa 20 Grad gekippten dorsalen Feld und einem laterale[n] Hautfeld unter Siebbedingungen arbeitet. Dadurch werden [die] paraaortalen und prävertebralen Lymphknoten voll erfa[sst], während die gesunde Niere und das strahlenempfindliche Rückenmark

weitgehend ausserhalb des Strahlenkegels liegen.

Zur Nachbestrahlung wird allgemein eine Gesamt-Herddosis von 5000 - 6000 R in 5 - 7 Wochen empfohlen (50, 226, 227, 323).

Strahlentherapie beim Vorliegen von Metastasen

Solitärmetastasen lassen sich durch eine gezielte Megavolttherapie gut beeinflussen (226, 347, 352). BERCKER und MAGNUS (46) empfehlen bei Solitärmetastasen 5000 R Herddosis. Eine schmerzlindernde Wirkung bei der Bestrahlung von Skelettmetastasen ist gewiss (46, 347, 352).

Beim Nachweis von lokalen Metastasen wird eine präoperative Bestrahlung mit einer Herddosis von 1500- 3000 R, anschliessend die Operation und postoperative Aufsättigung zur vollen Herddosis empfohlen (46, 347).

Bei fortgeschrittener Metastasierung oder stark reduziertem Allgemeinzustand, die die Operation nicht erlauben, wird eine palliative Bestrahlung mit Herddosen zwischen 2000 und 3500 R durchgeführt (46).

III. Medikamentöse Therapie

1. Zytostatika und andere Chemotherapeutika

Die Behandlung mit Zytostatika stiess anfangs auf grosses Interesse, konnte aber in der Folgezeit nicht halten, was sie versprach und tritt wieder mehr und mehr in den Hintergrund. Eine Tatsache ist, dass bisher kein Patient mit hypernephroidem Karzinom nach alleiniger Therapie mit Zytostatika geheilt wurde (334), und es wurden auch nur sehr wenig objektive Besserungen bekannt (419).

Die zur Verfügung stehenden Mitosegifte, Ruhekerngifte und Antimetaboliten haben den Nachteil, mit der Tumorzelle auch die Abwehrkräfte des Organismus zu schädigen, so dass die Behandlung infolge toxischer Nebenwirkungen oft zu einem Zeitpun kt abgebrochen werden muss, an dem das Tumorgewebe noch nicht genügend zerstört ist (202, 413).

Eine Veränderung des Properdintiters, der beim Gesunden ziemlich gleichmässig ist, beim Karzinomkranken dagegen stark schwankt, in Abhängigkeit von klinisch objektivierbaren oder subjektiv wahrnehmbaren Besserungen bei einer zytostatischen Therapie fand sich nicht (273).

In Deutschland war es vor allem DOMAGK (111), der durch die Entwicklung der Äthyleniminobenzochinone der chemotherapeutischen Tumorforschung starke Impulse gegeben hat. Es handelte sich hier um alkylierende Substanzen, zu denen auch die Stoffe aus der Stickstofflostreihe gehören. Bei der Entwicklung neuer alkylierender Substanzen aus der Stickstoff reihe wurde das Prinzip der "Transportform-Wirkform" angewandt.

Cytoxan und Endoxan, cyclische N-Lost-Phosphamidester, haben relativ wenig Nebenwirkungen. In der Anwendung beim hypernephroiden Karzinom wurden subjektive Besserungen beobachtet (23, 11o, 225, 328, 413).

Erfolgen einiger Autoren, die in wenigen Fällen von objektiven Besserungen bestanden (143, 151), stehen Berichte anderer gegenüber, die keine Beeinflussung des Tumors sahen (12, 97, 11o, 155, 183, 357).

In den USA wurden insgesamt 35 verschiedene Chemotherapeutika bei Patienten mit hypernephroidem Karzinom angewandt (419). Die Bewertung des Erfolges bzw. Misserfolges ist schwierig, da einerseits von den verschiedenen Autoren die Kriterien einer objektiven Besserung verschieden festgesetzt werden, ferner das Patientengut selten allein mit Chemotherapeutika behandelt wurde und schliesslich das hypernephroide Karzinom bekanntlich eine Vielzahl überraschender Möglichkeiten eines unerwartet protrahierten oder überstürzt malignen Verlaufs zeigt.

Nach einer Zusammenstellung von WOODRUFF (419) zeigten von 27o mit insgesamt 35 verschiedenen Chemotherapeutika behandelten Patienten nur 3o Zeichen eines objektiv feststellbaren Ansprechens auf die Behandlung. Die Patienten wurden behandelt mit alkylierenden Substanzen (siehe oben), mit Antimetaboliten, unter denen das 5-Fluorouracil noch am besten abschnitt - objektive Besserungen bei CHAN (9o), FERGUSON (133) und MYHRE (282) -. Das beim Chorionkarzinom wirksame Methotrexat zeigte beim hypernephroiden Karzinom keine Wirkung (115), desgleichen die beim Lymphom wirksamen Substanzen aus der Alkaloidreihe. Auch Antibiotika zeigten nur wenig Wirksamkeit (247).

2. Hormontherapie

Eine endokrine Behandlung des Nierenkarzinoms scheint erfolgversprechender zu sein als die gebäuchlichen cytotoxisch

Substanzen und sollte bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden angewandt werden, wenn die Operation und Bestrahlung nicht mehr möglich sind (379).

BLOOM et al. führten zahlreiche Tierversuche durch (55, 57, 58, 59) und bemerkten, wie vorher schon MATHES et al. (253), dass Nierentumoren bei Goldhamstern durch langdauernde Gaben von Östrogenen hervorgerufen werden konnten. Die Ausbildung dieser Tumoren konnte durch Testosteron verhindert und durch Progesteron gehemmt werden. BLOOM (67) erklärt diese Ansprechbarkeit mit der endokrinen Funktion der Niere, die einerseits ein Zielorgan für Hormone des Hypophysenhinter- und vorderlappens, der Nebennierenrinde und Nebenschilddrüse ist und selbst durch die Produktion von Substanzen wie Erythropoetin und Angiotensin die Rolle einer endokrinen Drüse erfüllt. So könnten hormonelle Störungen das Tumorwachstum beeinflussen; vor allem bei Patienten, bei denen eine endokrine Drüsenstörung vorlag, wurden Spontanheilungen beobachtet (28).

Eine direkte Verbindung zwischen Hormonaktivität und Nierenkarzinom beim Menschen kann man in den seltenen Fällen finden, wo ein Nierentumor mit Polyzythämie oder Hyperkalzämie verbunden ist.

Ein Bericht über 38 Fälle, bei denen Hormontherapie angewandt wurde, wurde 1967 veröffentlicht (55, 59). Alle Patienten hatten multiple Metastasen, ausser zytostatischer Behandlung war keine andere Therapie mehr möglich. Zeichen objektiver Besserung fanden sich in 8 Fällen (21 %).

Von BLOOM et al. (59, 60), TALLEY et al. (379) und WOODRUFF et al. (419) wurden bisher insgesamt 68 Patienten mit Androgenen und Progesteron behandelt. Bei 12 (17,6 %) wurde objektive Besserung festgestellt. Die Dauer der Besserung betrug 3 bis 35 Monate. Corticosteroide zeigten keine objektive, aber in fast allen Fällen subjektive Besserung (379).

Als Therapievorschlag bei Metastasen empfehlen TALLEY et al. zuerst hohe Dosen eines Progesteronpräparates, die mindestens drei Monate gegeben werden sollten. Nur wenn sich unter dieser Behandlung eine Verschlechterung zeigt, sollte auf Androgene (60) übergegangen werden.

Prognose

Nach den englischen Sammelstatistiken der BAUS (British Association of Urological Surgeons), die von RICHES zusammengefasst wurden (320), wird die 3-Jahresheilung nach Nephrektomie mit 50 %, die 5- und 10-jährige Überlebenszeit mit 33 % bzw. 18 % angegeben.

FETTER und SNYDER (134) gaben für die 3-jährige Überlebenszeit einen Prozentsatz von 52 an, für die 5-jährige Überlebenszeit nennen sie 49 %, für 10-Jahresheilung 37 % und für 15-jähriges Überleben 29 %.

Im allgemeinen liegen die Zahlen etwas niedriger. So werden für die 5-Jahresheilung 48 % (277), 47 % (171), 42 % (179), 41 % (205), 40,4 % (48), 40 % (78), 38,4 % (306), 38 % (20, 142), 36,3 % (81, 383) angegeben.

Die 10-Jahresheilung beträgt 35 % (179), 30 % (20, 48), 27,3 % (171), 22 % (142, 277), 21 % (306), 24,2 % (78) und 14,2 % (383).

ROBSON (326) belegt seine Erfolge mit der radikalen Nephrektomie mit einer besonders hohen Prozentzahl von 66,3 an 5-Jahresheilungen. Vermutlich befinden sich unter seinen Patienten vorwiegend Fälle mit einer relativ günstigen Prognose. So konnte auch RICHES (317) bei differenzierten Tumoren ohne ungünstige Faktoren eine 5-Jahresheilung von 86 % und eine 10-Jahresheilung von 60 % beobachten, während er bei anaplastischen Tumoren mit oder ohne ungünstige Faktoren eine 5-Jahresheilung von nur 29 % und eine 10-Jahresheilung von 18 % fand.

Die Prognose wird also beeinflusst vom histologischen Malignitätsgrad, ausserdem von der Nierenvenenbeteiligung und dem Lymphknotenbefall (317), von der lokalen Ausbreitung, den Fernmetastasen, dem Zeitpunkt der Behandlung (25), sowie der Operationsmethode.

Die Grösse des Tumors hat wenig prognostische Bedeutung (222).

Nach Einbruch von Tumormaterial in die Venen ist die Mortalitätsrate bis zu einem Jahr, die von THROCKMORTON (383) im allgemeinen mit 33 % angegeben wird, auf 38 % gestiegen, beträgt dagegen nur 18 %, wenn kein Einbruch festzustellen war (259).

Auch KAUFMAN und MIMS (205) fanden eine Relation zwischen der Überlebenszeit und dem Grad des Einbruchs. Sie fanden in einer Serie von 100 Fällen eine 10-Jahresheilung von 56 % bei Tumoren, die auf die Niere beschränkt waren, von 16 % bei Gefässeinbruch von Tumormaterial, von 7 % bei perirenaler Ausbreitung und 2,1 % bei Fernmetastasen. MIMS et al.(269) sahen eine 5-Jahresheilung von 14,6 % und ein 10-jähriges Überleben von 3,1 % bei Patienten mit multiplen Metastasen und radikaler Nephrektomie.

Dagegen überlebten von insgesamt 59 Patienten mit hypernephroidem Karzinom, bei denen in der Literatur von der Entfernung der Solitärmetastase neben der Nephrektomie berichtet wurde, 45 % länger als drei und 34 % länger als fünf Jahre, eine Zahl, die etwa mit der Überlebenszeit nach Operation eines Tumors ohne Metastasen übereinstimmt (266).

Eine signifikante Erhöhung der Überlebenszeit von durchschnittlich etwa 15 % zeigte sich bei der kombinierten Therapie von Nephrektomie und Bestrahlung. Nachdem schon früher etliche Erfolge gesehen wurden, ordnete RICHES (319) zum erstenmal die Ergebnisse und zeigte in den Statistiken der BAUS, dass bei insgesamt 1746 Fällen die 5-Jahresheilung von 33 % bei Anwendung der postoperativen Bestrahlung auf 49 % verbessert

werden konnte, die 1o-Jahresheilung von 17 % auf 27 %.

Auch andere Autoren zeigten eine ähnliche Besserung der 5- und 1o-Jahresheilungen (76, 91, 281, 291).

FLOKS und KADESKY (139) wiesen bei 3o5 Fällen ein besseres Ergebnis der Vor- gegenüber der Nachbestrahlung nach (57 % gegenüber 55 % bei der 5-Jahresheilung, 5o % gegenüber 33,3 % bei der 1o-Jahresheilung).

Im deutschen Sprachraum liegen die Prozentsätze für die 5-jährige Überlebenszeit bei kombinierter Therapie niedriger (4o % bei GÖDDE, 159; 36,3 % bei BRÖSIG, 81; 31,1 % bei SCHREYER, 352). Nur RINGLEB und ROMMEL (323) geben bei Nephrektomie kombiniert mit prä- und postoperativer Bestrahlung eine 5-Jahresheilung von 57 % an. KOULUMIES (222) fand bei kombiniert behandelten Patienten in 42 % Spätmetastasen, bei bloss nephrektomierten dagegen in etwa 87 % der Fälle.

Die zum Teil grossen Differenzen in der Beurteilung der Prognose des hypernephroiden Karzinoms liegen in seinem oft unberechenbaren Verlauf begründet. Während etwa 8o % zu früher Metastasierung neigen und rasch fortschreiten können, sind auch langsame und relativ gutartige Verlaufsformen bekannt (5o, 299). Zudem kommen die - wenn auch seltenen - Fälle von Spontanheilung vor.

III. EIGENE BEOBACHTUNGEN

1. Kasuistik

Aus der Fülle der Krankengeschichten wurden einige stellvertretend ausgewählt, die für das hypernephroide Karzinom typische Verlaufsformen oder auffallende Einzelheiten im klinischen Bild dieser Geschwulstart zeigen und im weiteren Text an entsprechender Stelle zitiert werden.

Fall 1

Patient D. F., 62 Jahre

Aufnahmetag 19. 9. 1960

Symptomatik:

17 Wochen vor der Einweisung in unsere Klinik verspürte der Patient krampfartige Schmerzen unter dem linken Rippenbogen und wechselnde Schmerzen im rechten Ober-, im linken Unterbauch und im Bereich der LWS. Dazu kam eine rasche Gewichtsabnahme. In zwei auswärtigen Kliniken war keine Klärung möglich.

Klinische Untersuchung:

Ein Tumor war nicht tastbar. Die BKS und der Blutdruck waren erhöht, die Laborwerte im Bereich der Norm.

Diagnostik:

Die Aortographie ergab den Hinweis auf ein hypernephroides Karzinom.

Therapie:

Eine Woche nach der Aufnahme in unsere Klinik wurde die Nephrektomie durchgeführt. Vom mittleren Abschnitt der entfernten rechten Niere ging ein etwa mandarinengrosser Tumor aus, intraabdominell fand sich Metastasenbildung.

Histologie:

Im Schnitt zeigte sich ein infiltrierend wachsender Tumor aus protoplasmareichen, pflanzenähnlichen Tumorzellen mit fleckförmig abgelagertem Lipoid, typisch für das hypernephroide Karzinom.

Postoperativer Verlauf:

Drei Wochen nach der Nephrektomie musste wegen unklarer Bauchbeschwerden erneut laparotomiert werden. Dabei fanden sich zahlreiche Tumormetastasen im Oberbauch und paraaortal ein hühnereigrosser Tumorknoten.
4 Wochen später verstarb der Patient.

Fall 2

Patient K. W., 70 Jahre
Aufnahmetag 16.7.1964
Symptomatik:
Drei Wochen vor der Einweisung in unsere Klinik erlitt der Patient mehrere schmerzlose Hämaturien.

Klinische Untersuchung:
Ein Tumor war nicht tastbar. Die BKS war erhöht, die übrigen Laborwerte und der Blutdruck im Bereich der Norm.

Diagnostik:
Das i.v. Urogramm ergab den Verdacht auf ein hypernephroides Karzinom, die selektive Nierenangiographie bestätigte den Verdacht.

Therapie:
Zwei Wochen nach der Aufnahme wurde die rechtsseitige Nephrektomie durchgeführt. Am unteren Pol der entfernten Niere war ein etwa hühnereigrosser Tumor, paraaortal fanden sich Lymphknotenmetastasen.

Histologie:
Der makroskopisch von vielen Nekrosen und Blutungen durchsetzte Tumor zeigte mikroskopisch kleinkernige, plasmareiche Zellen mit Einbruch in die Nierenbeckenkelche und Tumorinfiltration der Kapsel. Die Diagnose lautete: hypernephroides Karzinom.

Postoperativer Verlauf:
10 Tage nach der Operation fanden sich auf der Thoraxröntgenaufnahme metastasenverdächtige Verdichtungen in der Lunge und eine osteolytische Metastase der 5. Rippe links.
Eine Woche später verstarb der Patient.

Fall 3

Patientin J. B., 68 Jahre

Aufnahmetag: 12.2.1964

Symptomatik:

Sechs Tage vor der Einweisung fiel der Patientin eine rötliche Färbung ihres Urins auf. Am Tag der Einweisung erfolgte eine massive schmerzlose Hämaturie. Der Hausarzt überwies die Patientin in eine Frauenklinik, von dort wurde sie sofort in unsere Abteilung verlegt.

Klinische Untersuchung:

Ein Tumor war nicht tastbar., Der Blutdruck war stark erhöht. Bei der Blutuntersuchung fielen erhöhte Werte für Harnstoff-N, Kreatinin und gamma-Globuline auf.

Diagnostik:

Die selektive Nierenangiographie ergab den Hinweis auf ein hypernephroides Karzinom.

Therapie:

Eine Woche nach der Einweisung wurde die Nephrektomie durchgeführt, wobei ein etwa taubeneigrosser, knolliger Tumor gefunden wurde, der vom zentralen Teil der rechten Niere ausging. Während der Operation erhielt die Patientin einen Endoxanstoss, postoperativ wurde sie mit sechs weiteren Endoxanstössen behandelt. Wegen Verschlechterung des kardialen Zustandes musste die zytostatische Therapie danach eingestellt werden.

Histologie:

Das mikroskopische Bild zeigte für das hypernephroide Karzinom typische kleinkernige, plasmareiche, fetthaltige Zellen mit ausgeprägter Polymorphie.

Nachuntersuchung:

Ein Jahr nach der Operation war das Befinden der Patientin subjektiv zufriedenstellend.

Der Blutdruck und die BKS waren erhöht, desgleichen beta- und gamma-Globuline, Harnstoff-N und Kreatinin.

Fall 4

Patientin , W. M. , 55 Jahre

Aufnahmetag: 23.9.1963

Symptomatik:

Vier Monate vor der Einweisung trat bei der Patientin Appetitlosigkeit auf sowie eine unüberwindliche Abneigung gegen Fleisch. Ausserdem beobachtete sie eine starke Gewichtsabnahme.

Klinische Untersuchung:

Im linken Nierenlager war ein Tumor palpabel.
Die BKS, die alpha 1- und die alpha 2-Globuline waren stark erhöht, die Albumine erniedrigt.

Diagnostik:

I. v. Urogramm und selektive Angiographie erbrachten die Diagnose eines hypernephroiden Karzinoms.

Therapie:

Eine Woche nach der Einweisung wurde die linksseitige Nephrektomie durchgeführt, wobei ein etwa doppeltmannsfaustgrosser Nierentumor gefunden wurde.

Histologie:

Im mikroskopischen Bild fand sich ein solid gebauter, polymorpher Tumor mit vorwiegend kleinkernigen, plasmareichen Zellen, Riesenkernbildung und zahlreichen Mitosen.

Postoperativer Verlauf:

Nach der Entlassung aus der Klinik fielen Schwindelanfälle und taumelnder Gang auf, einige Tage später stellte sich eine Parese der rechten Körperhälfte ein. Die Temperatur war stark erhöht. Vier Wochen nach der Operation starb die Patientin.

Fall 5

'atient G. W., 62 Jahre

ufnahmetag: 3.4.1964

ymptomatik:

rei Monate vor der Einweisung klagte der Patient über starke
idigk[illegible] und Kreuzschmerzen. Ausserdem fiel eine Gewichts-

abnahme auf. Die Schmerzen wurden vom Hausarzt mit Einreibungen behandelt. Als keine Besserung auftrat überwies er den Patienten in eine medizinische Klinik, von dort wurde er mit Verdacht auf ein hypernephroides Karzinom in unsere Klinik überwiesen.

Klinische Untersuchung:
Im rechten Nierenlager war ein Tumor tastbar. Die alpha-2-Fraktion war stark erhöht bei verminderten Albuminen.

Diagnostik:
Die selektive Angiographie bestätigte den Verdacht auf ein hypernephroides Karzinom.

Therapie:
Sechs Tage nach der Einweisung wurde die rechte Niere operativ entfernt. Am kaudalen Pol zeigte sich ein etwa mannsfaustgrosser Tumor von fester Konsitenz, der zahlreiche massive Blutungen aufwies. Während der Operation wurde ein Endoxanstoss verabreicht und anschliessend eine Weiterbehandlung mit Endoxan durchgeführt.

Histologie:
Im mikroskopischen Bild zeigte sich ein weitgehend nekrotischer, von Blutungen durchsetzter Tumor, der durch eine breite, hyalinisierte, stellenweise durchbrochene Faserzone vom Nierenparenchym abgetrennt war. Es fanden sich kleinere Tumoreinbrüche in die Venen des dorsalen Nierenanteils. Die Zellen gehörten dem plasmareichen Typ an, charakteristisch für das hypernephroide Karzinom.

Nachuntersuchung:
Ein Jahr nach der Operation klagte der Patient über Appetitlosigkeit und acht Pfund Gewichtsabnahme. Das Blutbild wies die Zeichen einer hypochromen Anämie auf, die Elektrophorese zeigte eine Zunahme der alpha 1, alpha 2- und Gamma-Globuline bei einer Verminderung der Albumine.
Metastasen konnten röntgenologisch nicht festgestellt werden.

Fall 6

Patient H. J., 51 Jahre

Aufnahmetag: 3.8.1959

Symptomatik:

Zwei Wochen vor der Einweisung trat bei dem Patienten eine massive schmerzlose Hämaturie auf, zwei Tage später kam eine starke rechtsseitige Nierenkolik dazu. Der Patient liess sich in einer medizinischen Klinik untersuchen, von dort wurde er in unsere Klinik überwiesen.

Klinische Untersuchung:

Im rechten Oberbauch tastete man einen mannsfaustgrossen Tumor.

Therapie:

Zwei Tage nach der Einweisung wurde mit der rechten Niere ein fast kindskopfgrosser Tumor operativ entfernt.

Histologie:

Der histologische Befund ergab einen von ausgedehnten anämischen und hämorrhagischen Nekrosen durchsetzten, vom Nierenparenchym gut abgrenzbaren Tumor, aus grossen Epithelzellen mit hochgradiger Kernpolymorphie und vielen Mitosen, von angedeutetem hypernephroidem Bau, nur wenig doppellichtbrechendes Lipoid enthaltend.

Postoperativer Verlauf:

Vier Jahre nach der Operation erlitt der Patient bei sonst normal funktionierender Restniere einen erneuten Anfall von Hämaturie und diesmal linksseitgen Koliken. Die Verdachtsdiagnose, Hypernephrommetastase der Restniere, wurde durch Urogramm, instrumentelles Pyelogramm und die Nierenangiographie bestätigt. Die BKS war mässig, die alpha-2 Globuline waren stark erhöht.

Probelaparotomie:

Bei der an die Untersuchungen anschliessenden Probefreilegung zeigte sich ein faustgrosser Tumor am unteren Pol der linken Niere, auch der mittlere Abschnitt und der obere Pol waren von kleinen Hypernephromknoten durchsetzt, eine Polresektion

war nicht möglich. Alle drei Wochen wurden postoperativ Endoxanstösse verabreicht.

Histologischer Befund der PE:
Die Probeexzision ergab einen typisch trabekulär gebauten Tumor mit pflanzenzellähnlichen , plasmareichen Zellen, starker Kernpolymorphie und reichlich Mitosen.

Weiterer Verlauf:
Fünf Jahre nach der Nephrektomie traten erneut heftige Koliken und Hämaturie auf. Ausserdem empfand der Patient ein Druck- und Völlegefühl im linken Nierenlager, die Harnaussscheidung war ungenügend. Dazu kamen Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Die BKS war mässig erhöht, desgleichen der Blutdruck. Auch die alpha 1- und alpha 2 - Globuline waren erhöht. Fünf Monate später starb der Patient.

Fall 7

Patient M. W., 59 Jahre
Aufnahmetag: 30. 10. 1963
Symptomatik:
Seit 1 1/2 Jahren litt der Patient an auffälligem Hustenreiz.

Klinische Untersuchung:
Ein Tumor war nicht palpabel. Die BKS, desgleichen die beta- und gamma-Globuline waren erhöht, die Albumine erniedrigt.

Diagnostik:
Mit Hilfe des Urogramms wurde ein Nierentumor nachgewiesen, die Lungenübersichtsaufnahme zeigte Lungenmetastasen.

Therapie:
Acht Tage nach der Einweisung wurde die Nephrektomie durchgeführt. Dabei wurde ein etwa walnussgrosser Tumor im Bereich des linken unteren Pols der rechten Niere gefunden, der makroskopisch sichtbar bereits in die Vena renalis eingewachsen war. Ausserdem fand sich ein 12 x 13 cm grosses paraaortales Drüsenpaket.

Die Behandlung mit -Endoxan erfolgte teils als Stosstherapie, teils als orale Erhaltungstherapie.

Histologie:
Histologisch zeigte sich ein faszikulär gebautes, lipoidreiches, klarzelliges hypernephroides Karzinom, das wenig Mitosen und geringe Kernpolymorphie aufwies.
1 1/2 Jahre nach der Operation verstarb der Patient.

Fall 8

Patient H.K., 61 Jahre
Aufnahmetag: 11.2.1963
Symptomatik:
12 Jahre vor der Einweisung in unsere Klinik hatte der Patient erstmals eine massive Hämaturie, verbunden mit kolikartigen Schmerzen im linken Nierenlager erlitten. In den darauffolgenden zwei Tagen traten zahlreiche Koliken auf, der Hausarzt nahm Konkrementabgang an.
Drei Monate vor der Aufnahme fielen anlässlich eines Krankenhausaufenthaltes wegen einer akuten Thrombophlebitis eine auch nach Abheilung stark erhöhte Senkungsgeschwindigkeit, Gewichtsabnahme und ständig zunehmende Anämie auf.

Klinische Untersuchung:
Im linken Nierenlager konnte ein Tumor getastet werden. Die BKS war stark erhöht, die Werte für Hb und Hk waren stark erniedrigt.

Diagnostik:
Die Nierenangiographie ergab die Diagnose eines hypernephroiden Karzinoms.

Therapie:
Bei der Operation zwei Wochen nach der Aufnahme war nur noch eine Palliativresektion möglich. Der zweimannsfaustgrosse, derbe Tumor, ausgehend vom kaudalen Pol der linken Niere, zeigte breitflächige Verwachsung. Man fand mehrere Peritonealmetastas

Die Vena renalis war von Tumorgewebe durchwuchert. Etwa die Hälfte des Tumors musste in situ bleiben. Postoperativ bekam der Patient täglich zwei Tabletten Endoxan verschrieben.

Histologie:
Die histologische Diagnose lautete auf ein hypernephroides Karzinom mit pflanzenzellähnlichen, hellen Zellen, erheblicher Kernpolymorphie und reichlich Mitosen sowie Gefässeinbrüchen.

Der Verbleib des Patienten konnte nicht ermittelt werden.

Fall 9

Patientin H. A., 73 Jahre
Aufnahmetag: 12.7.1963
Symptomatik:
Die Patientin hatte zum Zeitpunkt der Einweisung in unsere Klinik keine subjektiven Beschwerden und befand sich in gutem AZ und EZ.

Klinische Untersuchung:
Anlässlich einer Routineuntersuchung in einer internistischen Klinik wurde bei der Patientin eine geringfügige Mikrohämaturie festgestellt. Die BKS und der Blutdruck waren erhöht. Ein Tumor war nicht palpabel.

Diagnostik:
Die selektive Nierenangiographie bestätigte den Verdacht auf ein hypernephroides Karzinom.

Therapie:
Sechs Tage nach der Einweisung wurde die rechte Niere operativ entfernt. Am oberen Pol fand sich ein etwa mandarinengrosser Tumor mit deutlicher Gefässzeichnung.

Histologie:
Mikroskopisch zeigte sich ein hypernephroides Karzinom mit dicht liegenden, pflanzenzellähnlichen und lipoidreichen, klaren Zellelementen, meist in trabekulärer Form angeordnet, und einer faserreichen Bindegewebskapsel. Ein Einbruch in die Venen war nicht nachzuweisen.

Nachuntersuchung:
Zwei Jahre nach der Nephrektomie befand sich die Patientin bei subjektivem Wohlbefinden. BKS sowie alpha-, beta- und gamma-Globuline waren leicht erhöht. Das Urogramm zeigte eine zeitgerechte Ausscheidung. Metastasen waren röntgenologisch nicht nachweisbar.

Fall 10

Patientin N. H., 54 Jahre
Aufnahmetag: 15. 6. 1961
Urologische Anamnese:
Drei Jahre vor der Klinikeinweisung wurde bei der Patientin eine linksseitige Nephrektomie wegen einer pyelonephritischen Schrumpfniere durchgeführt.

Symptomatik:
Einige Wochen vor der Aufnahme in unsere Klinik litt die Patientin unter Augenflimmern und Schwindelgefühl.

Klinische Untersuchung:
Ein Tumor war nicht tastbar. Die BKS war mässig, der Blutdruck deutlich erhöht.

Diagnostik:
Die Übersichtsaufnahme zeigte im Bereich des unteren Nierenpols der rechten Restniere eine etwa faustgrosse Geschwulst.

Therapie:
Drei Wochen nach der Aufnahme wurde dem Tumor eine PE entnommen. Eine Polresektion war wegen besonderer Gefässversorgung nicht möglich. Vier Tage nach der Operation wurde eine Endoxan-Therapie eingeleitet. Vier Wochen lang nahm die Patientin Endoxan täglich oral ein, dann wurde die Therapie wegen Leukozytenabfall und starkem Haarausfall abgesetzt.

Histologie:

Der histologische Befund ergab einen aus Läppchen aufgebauten Tumor mit grossen, regelmässig angeordneten Zellen, die ein wabiges, wasserhelles Protoplasma, typisch für das hypernephroide Karzinom, aufwiesen. Grössere Blutungen, Gefässeinbrüche oder eine stärkere Kernpolymorphie waren nicht nachweisbar.

Nachuntersuchung:

Bei der letzten Nachuntersuchung, vier Jahre nach der Probelaparotomie, zeigte die Patientin ein auffallend gutes Aussehen und klagte über keinerlei Beschwerden. Die Senkungsgeschwindigkeit war stark erhöht, die Werte für Hk und Hb waren vermindert, der Blutdruck war unverändert erhöht. Das Urogramm zeigte eine zeitgerechte Ausscheidung der Restniere, ein erweitertes und vergrössertes Hohlsystem wurde dargestellt mit einem doppeltmannsfaustgrossen Tumor im Bereich des unteren Nierenpols.

Bei der Thoraxübersicht wurde eine pfennigstückgrosse, solitäre Metastase im linken Mittelfeld nachgewiesen.

2. Auswertung der Fälle

Das hier besprochene Krankengut umfasst 71 Fälle, die in der Zeit von Oktober 1959 bis Juni 1965 an unserer Klinik operiert wurden. In die Statistik wurden nur die Fälle aufgenommen, bei denen das histologische Untersuchungsergebnis vorlag. Bei 10 weiteren Patienten wurde zwar die Diagnose gestellt, die jedoch aus Gründen der Inoperabilität, der Operationsverweigerung oder wegen Verlassens der Klinik nicht histologisch bewiesen werden konnte.

Alter und Geschlecht

Bezüglich der Geschlechtsverteilung ergab sich das Verhältnis von 7 : 5, wobei des männliche Geschlecht mit 42 Fällen häufiger betroffen war als das weibliche mit 29 Fällen.

Das durchschnittliche Alter lag bei 58 Jahren für das männliche, bei 60 Jahren für das weibliche Geschlecht. Das Maximum der Erkrankten lag bei Männern im 5., bei Frauen im 6. Lebensjahrzehnt. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose stellung 34, die älteste 80 Jahre alt.

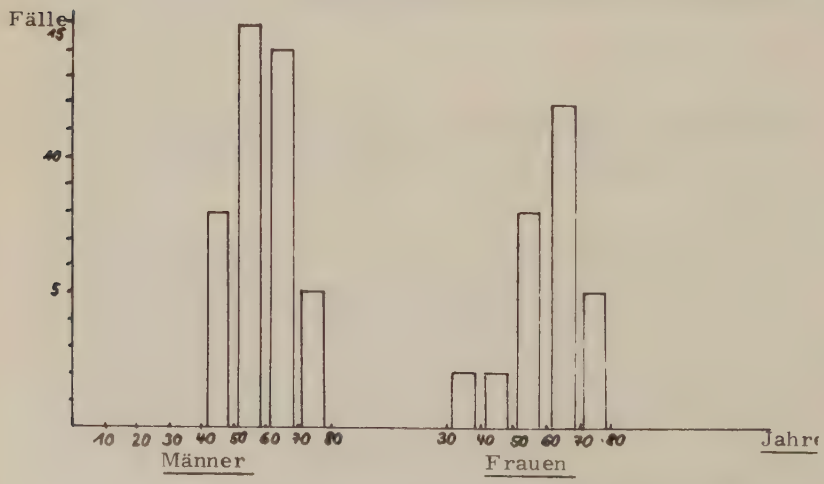


Abb. 1 Altersverteilung bei Männern und Frauen mit hypernephroidem Nierenkarzinom

Lokalisation

37 mal war die linke Niere betroffen, 34 mal die rechte. In 28 % der Fälle ging die Geschwulst vom oberen, in 31 % der Fälle vom unteren Pol aus. 17 % nahmen vom mittleren Teil ihren Ursprung, bei den restlichen 24 % liess sich der genaue Sitz nicht mehr ermitteln.

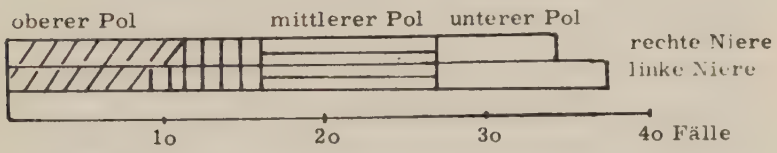


Abb. 2 Lokalisation des Tumors

Pathologisch-histologische Befunde

Eine eindeutige Abgrenzung zwischen der klarzelligen und der plasmareichen Form konnte auf Grund der unterschiedlich abgefassten pathologischen Befunde nicht in allen Fällen vorgenommen werden. Die histologische Diagnose lautete meist "Hypernephrom", in 1o Fällen wurde die Bezeichnung "hypernephroides Karzinom" gewählt. In einem Fall wurde ein sarkomähnlicher Anteil beobachtet.

33 Fälle konnten der klarzelligen, 26 Fälle der granuliertzelligen Form zugeordnet werden. Die Zellen waren teils faszikulär, teils trabekulär, papillär oder tubulär angeordnet.

Ein Einbruch in kleinere Nierenvenen und in die Vena renalis zeigte sich bei der klaren Zellform in 3o %, bei der plasmareichen in 19 % der Fälle.

Geringe Kern- und Zellpolymorphie sowie wenig Mitosen fanden sich bei Hypernephromen mit klaren Fällen in 27 %, bei solchen mit protoplasmareichen Zellen in 19 % der Fälle. Stärkere Polymorphie und reichlich Mitosen waren bei ersteren ebenfalls mit 27 % vorhanden, bei letzteren mit 65 %.

Frische oder ältere Blutungen wurden bei 55 % der klarzelligen und 31 % der plasmareichen Karzinome angegeben, mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen fanden sich im ersten Fall bei 3o %, im letzteren Fall bei 42 %. Die Kombination von Blutungen und Nekrosen war in beiden Fällen gleich häufig. Nekrosen allein kamen bei der protoplasmareichen Art etwas häufiger vor; Blutungen allein oder in Kombination mit Hyalinisierung oder Vernarbung waren dagegen nur bei der klarzelligen Form anzutreffen.

Eine Hyalinisierung des Tumorgewebes war vereinzelt (klarzellige Form: 9 %, protoplasmareiche Tumoren: 8 %) zu beobachten, Vernarbungen fanden sich in beiden Fällen gleich häufig (je 12 %).

Infiltrierendes Wachstum liess sich in über der Hälfte der Fälle nachweisen. Dabei beteiligten sich die klarzelligen Karzinome mit 18 %, die plasmareichen mit 35 %.

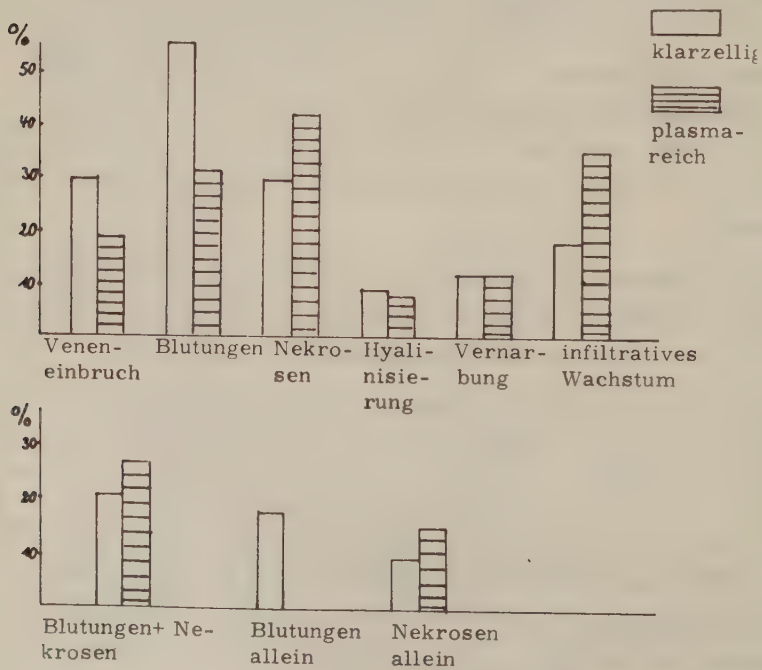


Abb. 3 Unterschiede im histologischen Bild beim klarzelligen und granuliertzelligen Typ

Metastasierung

Metastasen wurden in 35,2 % der Fälle beobachtet. Von den 71 Patienten hatten 22 zum Zeitpunkt der Operation solitäre oder multiple Metastasen, in 3 Fällen traten 1, 2 und 3 1/2 Jahre nach der Operation Metastasen auf.

Röntgenologisch wurden in acht Fällen Lungenmetastasen festgestellt. Dreimal handelte es sich dabei um solitäre Metastasen, zweimal wurde die klinische Diagnose durch Autopsie erhärtet.

Der Verdacht auf Lungenmetastasen wurde in vier Fällen ausgesprochen.

Lymphogene Absiedelungen fanden sich in sieben Fällen, sechs davon entstanden in regionalen Drüsen, einmal wurden Drüsen in der Leistengegend, ein anderes Mal eine Halsdrüse befallen.

Knochenmetastasen wurden in sechs Fällen röntgenologisch und durch Probeexcision gesichert. Sie entstanden im 2. Brustwirbel, in der 5. Rippe, im Akromion, an der Tibia, Clavicula und Mandibula. Die letzteren vier traten solitär auf.

Dreimal bildeten sich Metastasen in der kontralateralen Niere, zwei Fälle wurden ein zweites Mal operiert, beim dritten Fall wurde der Befund bei der Obduktion erhoben.

Eine zerebrale Metastase wurde bei der Autopsie entdeckt, ein zweites Mal wurde der Verdacht auf eine Hirnmetastase auf Grund des klinischen Bildes ausgesprochen.

Zweimal wurde das Peritoneum betroffen, einmal metastasierte der Tumor in die gleichseitige Nebenniere, einmal wurden bei der Autopsie multiple Lebermetastasen festgestellt.

Die Metastasenlokalisation sei noch einmal in der Übersicht dargestellt.

METASTASEN

VORKOMMEN		FÄLLE
Lunge		8
Lymphknoten		7
Skelettsystem		6
Brustwirbel	1	
Rippe	1	
Akromion	1	
Tibia	1	
Clavicula	1	
Mandibula	1	
Niere		3
Gehirn		2
Peritoneum		2
Leber		1
Nebenniere		1

Beim Auftreten von Metastasen war das Verhältnis der klarzelligen zu den granuliertzelligen Hypernephromen wie 2 : 3.

Anatomie

Das Aussehen der entfernten Tumoren entsprach dem bekannten Bild. Ein Teil war von markiger Konsistenz und buttergelber Farbe, der andere Teil weisslich und derb. Teils war das Äussere glatt, teils knotig. In einigen Fällen waren beide Anteile gemischt. An der Oberfläche fanden sich manchmal prall gestaute Venen. Beim Aufschneiden zeigten die Tumoren ein landkartenähnliches Bild.

Die Grösse schwankte zwischen der eines Taubeneis und Doppeltmannsfaustgrösse.

Auf die Zellart bezogen, fanden sich bei der klarzelligen Art in über der Hälfte der Fälle Tumoren von Apfel- bis Faustgrösse. Die restliche Hälfte verteilte sich etwa gleichmässig auf Hühnerei und Doppeltmannsfaustgrösse.

Bei der plasmareichen Art war über die Hälfte der Fälle doppeltmannsfaustgross, die andere Hälfte verteilte sich auf Apfel-, Faust- und Hühnereigrösse.

Ebenso verschieden wie die Grössenverteilung unter beiden Zelltypen war auch bei beiden das klinische Verhalten.

Rechnet man vom ersten Auftreten von Symptomen bis zum Tode, so verhielt sich die Länge des Verlaufs beim klarzelligen Typ umgekehrt proportional der Grösse des Tumors, beim plasmareichen Typ dagegen direkt proportional. Beim klarzelligen Hypernephrom fanden sich also die längsten Überlebenszeiten bei den Tumoren von Hühnereigrösse, bei der plasmareichen Zellart fanden sie sich bei Doppeltmannsfaustgrösse, während hier die kleinen Tumoren im Durchschnitt rascher ad exitum führten.

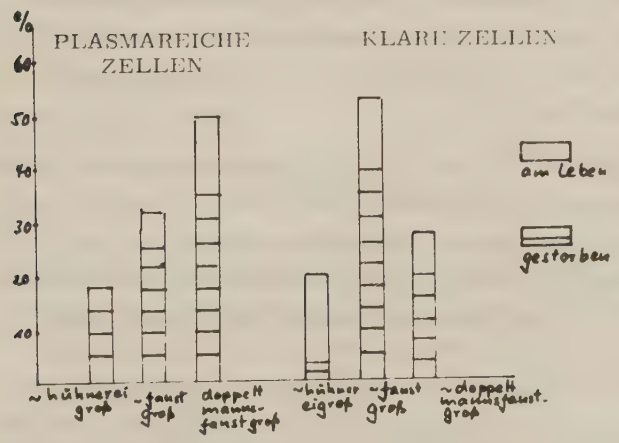


Abb. 4 Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgrösse

Anamnestische Angaben und Symptomatik

Nierenerkrankungen fanden sich bei sechs Fällen (8 %) in der Vorgeschichte. Bei fünf Patienten wurde die erkrankte Niere später vom Tumor befallen. Dabei handelte es sich zweimal um eine Pyelonephritis , einmal um einen Nierensteinabgang und in einem anderen Fall um eine traumatische Nierenquetschung. Einmal wurde 15 Jahre vor Auftreten des Hypernephroms ein nicht näher definiertes chronisches Nierenleiden angegeben. Bei einer Patientin wurde bereits wegen einer pyelonephritischen Schrumpfniere eine Nephrektomie durchgeführt. Das Hypernephrom bildete sich in der Restniere.

Fehlbildungen der befallenen Niere waren zweimal angegeben. Das eine Mal handelte es sich dabei um eine Ren mobilis, das andere Mal wurde eine Doppelniere mit doppeltem Ureter vorgefunden.

Bei neun Patienten sind Angehörige ersten Grades an einem malignen Tumor gestorben. Besonders erwähnenswert ist dabei ein Fall, wo Eltern und zwei Geschwister an Karzinomen verstarben.

Die Symptome lassen keine Unterscheidungsmöglichkeit zwische der klaren und protoplasmareichen Zellart zu, ausser, dass Fieber fast ausnahmslos bei der klarzelligen Form, Gewichtsabnahme häufiger bei der protoplasmareichen Art auftrat. Alle übrigen Symptome verteilen sich unterschiedslos.

Die klassische Symptomentrias Hämaturie, Schmerzen, palpabler Tumor fand sich nur in 8 % aller Fälle. Das eindrucksvolle und alarmierende Symptom der Hämaturie, allein oder in Kombination mit anderen Symptomen, trat in 46 % der Fälle au Das bedeutet, dass über die Hälfte der Fälle vor diagnostische Schwierigkeiten stellte, bzw. die Diagnosestellung oft verzögert wurde, da die Schmerzen oft diffus und wenig symptomatisch waren, der Tumor nur in 4 Fällen vom Patienten selbst getastet wurde und die übrigen Symptome auch andere, sich nicht auf den Urogenitaltrakt beziehende Deutungen zuliessen.

Eine genauere Verteilung der Symtome ergibt die folgende Tabelle.

SYMPTOME	FÄLLE	%
Hämaturie allein	11	15,5
Hämaturie und Schmerzen	11	15,5
Hämaturie, Schmerzen und palpabler Tumor	5	7,7
Hämaturie, Schmerzen, Fieber	4	5,6
Hämaturie, palpabler Tumor	2	2,8
insgesamt	33	46,5
Allgemeinbeschwerden	8	11,3
Schmerzen	6	8,5
Metastasensymptome	6	8,5
Palpabler Tumor	4	5,6
Schmerzen, palpabler Tumor	4	5,6
Fieber, Allgemeinbeschwerden	4	5,6
Erhöhte Senkung	4	5,6
Gewichtsabnahme	2	2,8
insgesamt	38	53,5

In 22 Fällen wurde der Tumor vom einweisenden Arzt getastet, Eine Gewichtsabnahme zeigte sich - im Gegensatz zu anderen Tumoren - nur 20-mal, eine Anämie wurde 5-mal gefunden.

Als erstes Symptom trat am häufigsten die schmerzlose Hämaturie auf; in zwei Fällen war eine schmerzlose Hämaturie 13 bzw . 8 Jahre vor der klinischen Diagnosestellung aufgetreten.

ERSTES SYMPTOM	FÄLLE	%
Schmerzlose Hämaturie	17	23,9
Schmerzen	15	21,1
Schmerzen und Hämaturie	9	12,7
Allgemeinsymptome	8	11,3
Gewichtsabnahme	7	9,9
Metastasensymptome	6	8,5
Tastbarer Tumor	4	5,6
Fieber	3	4,2
Erhöhte Senkung	2	2,8

Primäre Einweisung

Von den 71 Fällen wurden 43 % primär in eine Chirurgische Klinik, 40 % primär in eine Medizinische Klinik eingewiesen, die restlichen Fälle verteilen sich auf Frauen - (9 %), Orthopädische (3 %), Neurochirurgische (3 %) , Hals-Nasen-Ohren- und Augenklinik (je 2 %).

Die Zeit, die vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung verging, betrug bei den primär chirurgisch eingewiesenen Patienten durchschnittlich 4 Monate und 6 Tage, bei den primär auf der internistischen Station aufgenommenen Patienten betrug sie 7 Monate und 12 Tage, bei den in andere Kliniken Eingewiesenen 8 1/2 Monate.

70 % der chirurgisch Eingewiesenen wiesen eine Hämaturie auf, die restlichen 30 % Schmerzen oder Allgemeinsymptome. Bei den internistischen Fällen war das Verhältnis umgekehrt, nur 17 % zeigten eine Hämaturie.

Teilt man also auf in Patienten mit einer Hämaturie und Patienten mit anderen Symptomen, vergingen bei ersteren vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung durchschnittlich 4 Monate und 12 Tage, bei der zweiten Gruppe durchschnittlich 8 Monate und 12 Tage.

Die Überlebenszeiten in beiden Gruppen waren - auch b
den Verstorbenen - etwa gleich.

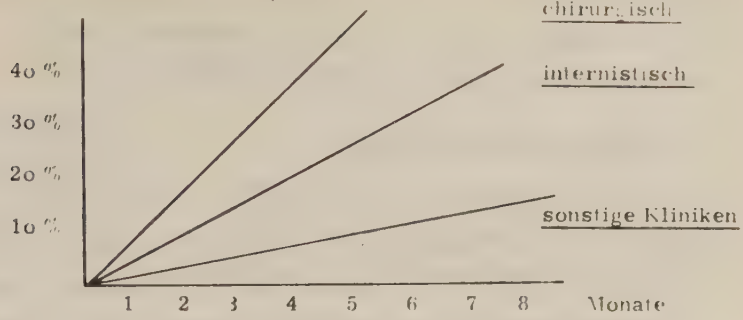


Abb. 5 Zeitdauer vom ersten Auftreten von Symptomen an bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit von der primären Einweisung

Klinische Untersuchungen

1. Röntgenologische Untersuchung:

Abgesehen von den Patienten, bei denen bereits in einer anderen Klinik die Diagnose gestellt worden war, wurde bei allen Patienten, die mit dem Verdacht auf ein hypernephroides Karzinom eingeliefert worden waren, zuerst ein intravenöses Urogramm angefertigt. Bei insgesamt 33 Urogrammen zeigte sich in einem Viertel der Fälle eine normale Ausscheidung beiderseits, d.h. es ergab sich mit dieser Untersuchungsmethode in einem Viertel der Fälle, und zwar fast ausschliesslich bei hypernephroiden Karzinomen vom klarzelligen Typ, kein Hinweis auf das Vorliegen eines Neoplasmas. Deshalb wurde 8 mal zusätzlich ein retrogrades Pyelogramm angefertigt, 15 mal wurde die Diagnose durch eine zusätzliche Aortographie oder selektive Angiographie geklärt. 6 mal wurde die Klärung allein durch ein retrogrades Pyelogramm, 12 mal allein durch Arteriographie erreicht. Dabei zeigte sich die Arteriographie als das den anderen Methoden überlegene Hilfsmittel. Die Diagnose wurde - bis auf einen Zweifelsfall - jedesmal richtig gestellt.

2. Zystoskopie

Eine Zystoskopie wurde in 11 Fällen vorgenommen. In drei Fällen trug sie zur Klärung der Seitenlokalisation bei.

3. Blutkörperchensenkungsreaktion:

Die Senkungsreaktion war in 59 von 60 Fällen im Ein- wie im Zwei-Stundenwert erhöht. Dabei waren die Werte bei den Frauen stärker und häufiger erhöhrt als bei den Männern

	Frauen (%)	Männer (%)
Senkung in der 1. Stunde unter 30 mm	24	43
Senkung in der 1. Stunde über 30 mm	76	57

Beim klarzelligen Typ lag die Erhöhung des Ein-Stundenwertes vorwiegend zwischen 16 und 70 mm, beim plasmareichen Zelltyp zwischen 31 und 70 mm.

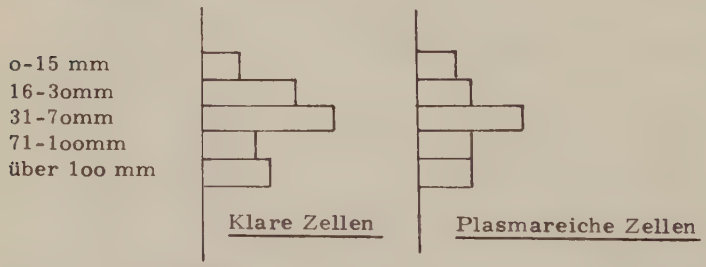


Abb. 6 BSR

63 % der Fälle, deren BSR über 7o mm betrug, zeigten Metastasenbildung.

4. Blutdruck

Niedrigster gemessener Blutdruckwert war 105/60, höchster 220/120. In 49 % der Fälle zeigten sich bei einem diastolischen Wert bis zu 85 mm Hg etwa normale Blutdruckwerte.

	Pat. mit Metastasen(%)	Pat. ohne Metastasen(%)
bis 85 mm Hg	74	47
ab 9o mm Hg	26	63

5. Serumwerte:

a) Elektrophorese:

Entsprechend der bisher durchgeführten Unterteilung in hypernephroide Karzinome mit klaren und plasmareichen Zellformationen und der daraus resultierenden unterschiedlichen Prognose liessen sich auch bei den Elektrophoresewerten deutliche Unterschiede aufweisen. Der für Karzinome typische Proteinmangel fand sich vor allem bei der plasmareichen Form. Auch waren hier die Albumine häufiger vermindert. alpha 1- und alpha 2-Globuline bewegten sich bei der klarzelligen Form mehr im Bereich der Norm und waren bei der plasmareichen Zellart häufiger erhöht, während die beta-Fraktion bei der klarzelligen Art vorwiegend erhöht, bei der plasmareichen Form dagegen nahezu immer normal war.

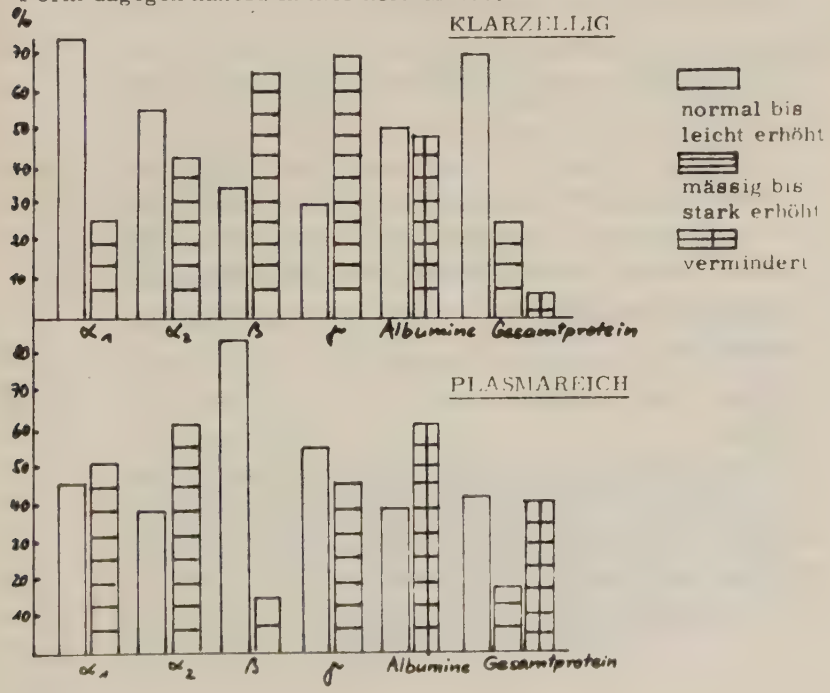


Abb. 7 Elektrophorese beim hypernephroiden Karzinom

b) Andere Serumwerte

Der Harnstoff-N war bei der klarzelligen Form ebenso oft normal wie erhöht. Beim hypernephroiden Karzinom mit plasmareichen Zellen war der Wert doppelt so oft erhöht wie normal.

Der Kreatininwert war in 2/3 der Fälle erhöht.

Der Na-Wert war bei einem Viertel der Fälle erniedrigt. Der Durchschnittswert für die klarzellige Form betrug 140 mval/l, für die plasmareiche Form 136 mval/l.

Die K-Werte befanden sich alle im Bereich der Norm.

6. Blutbild

Beim Hämatokritwert fanden sich keine Unterschiede zwischen klarzelliger und plasmareicher Form.

HÄMATOKRIT	erniedrigt	normal	erhöht (%)
klarzellig	30,7	12,9	5,2
plasmareich	30,7	18,0	2,5

In einem Drittel fand sich ein erniedrigter Hämoglobinwert und eine verminderte Erythrozytenzahl im Sinne einer normochromen Anämie. In einem Fall wurde eine Polyzythämie festgestellt. 5 mal fand sich eine Leukopenie, 2 mal eine Leukozytose.

7. Urin:

Der Urinbefund war nie einwandfrei. In 54,8 % war Eiweiss vorhanden, in 74,2 % waren Leukozyten und in 77,4 % Erythrozyten im Sediment zu finden. Stäbchen und Kokken sowie Epithelzellen fanden sich bei je 25 %.
Der Urin reagierte nahezu immer sauer.

Therapie

In 59 Fällen wurde die Nephrektomie durchgeführt mit Entfernung der Nierenkapsel und evtl. vorhandener Lymphknotenmetastasen. In 4 Fällen war nurmehr eine Palliativresektion möglich, 7 Fälle waren inoperabel.

Bei 9 Patienten wurde eine postoperative Strahlenbehandlung durchgeführt, teils mit dem Pendelgerät nach Kohler mit insgesamt maximal 5000 R Herddosis, teils mit dem Tele-Cobalt-60-Gerät mit einer Gesamtoberflächendosis von 6000 R.

Mit dem Cytostatikum Endoxan wurden 38 Patienten nachbehandelt. In der Regel wurde unter Endoxan-Schutz die Nephrektomie durchgeführt (600 mg), und anschliessend in den ersten drei postoperativen Tagen wurden je 200 mg Endoxan/Tag verabreicht. Es schloss sich eine Kur von drei Stössen an. Die einzelnen Stösse erfolgten in 3-wöchentlichem Abstand bei einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht Endoxan i. v. In 7 Fällen musste die Therapie wegen Unverträglichkeit (Leukopenie, Erbrechen, Haarausfall, Parästhesien an beiden Armen) eingestellt werden.

Nachuntersuchung

Nach der Operation besserten sich häufig der Urinbefund, Harnstoff-N- und Kreatininwert, BSR, Elektrophoresewerte (siehe Abb. 8), Hämatokrit und Hämoglobingehalt, dagegen nie der Blutdruck.

17 Patienten wurden in der Zeit von Mai bis Juli 1965 nachuntersucht (Befunde siehe nachfolgende Tabellen). 12 dieser Patienten waren mit Endoxan behandelt. In einem Fall waren zahlreiche Lungenmetastasen aufgetreten, in einem anderen Fall (Fall 10) eine solitäre Lungenmetastase.

normal-leicht erhöht
mässig-stark erhöht
erniedrigt

KLARE ZELLEN - ANTE OPERATIONEM

KLARE ZELLEN - POSTOPERATIV

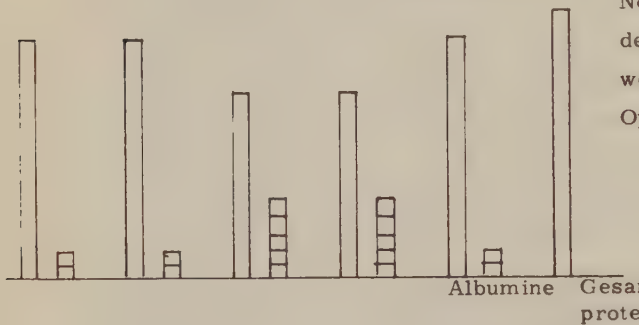
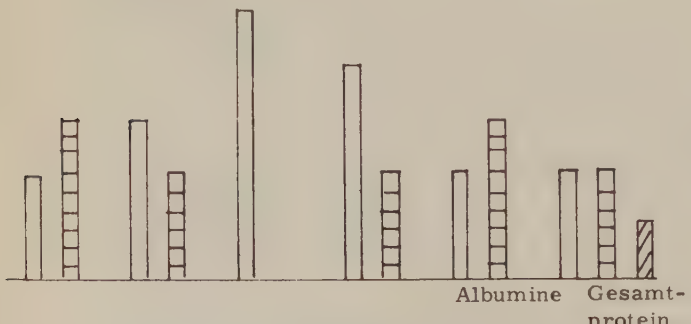
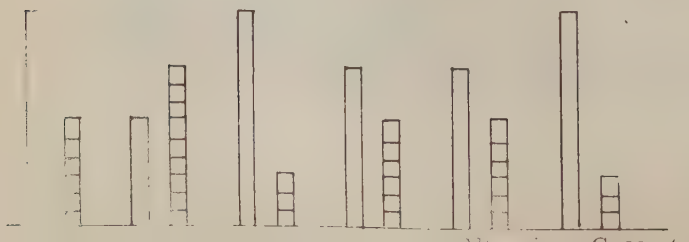


Abb. 8
Normalisierung der Elektrophorese-werte nach der Operation

PLASMAREICHE ZELLEN - ANTE OPERATIONEM



PLASMAREICHE ZELLEN - POSTOPERATIV



Überlebenszeit

Von den 71 Fällen sind insgesamt 29 (40, 8 %) verstorben, 35 Patienten (49, 3 %) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung am Leben, über das Schicksal von weiteren 7 (9, 9 %) konnte nichts in Erfahrung gebracht werden.

Die postoperative Mortalität betrug 8, 5 % (6 Fälle).

15 Patienten (21, 1 %) starben innerhalb eines Jahres nach der Operation; von den im Jahre 1965 Operierten lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch 19 (26, 8 %).

Über ein Jahr betrug die Überlebenszeit bei 15, 5 % (11 Fällen). Davon starben 5 Patienten, 6 waren noch am Leben.

Ein Patient starb mehr als 2 Jahre nach der Operation (1, 4 %). 3 Jahre überlebten 2 Patienten (2, 8 %) und 4 Jahre 1 Patient (1, 4 %), die alle noch zur Zeit der Nachuntersuchung lebten.

Zwei Patienten starben nach mehr als 5-jähriger Frist nach der Operation, sieben Patienten der vor 5, 6 und 8 Jahren Operierten leben noch (9, 8 %); die längste Überlebenszeit in dieser Sammlung beträgt, in einem Fall, 8 Jahre.

Prognose

Die Tumorzellart der postoperativ Verstorbenen gehörte überwiegend der protoplasmareichen Form an, ausnahmslos waren zum Zeitpunkt der Operation bereits Lungen- , Knochen - oder Lymphknotenmetastasen vorhanden.

Bei den innerhalb von zwei Jahren nach der Operation Verstorbenen fand sich nur zweimal ein unauffälliger histologischer Befund ohne Einbruch in die Venen und ohne Metastasen.

In einem der beiden Fälle trat der Tod durch eine - durch Autopsie gesicherte - Infarktpneumonie ein. Vier der Fälle waren inoperabel, die anderen zeigten Metastasenbildung, bei einem Fall fand sich ein Geschwulstthrombus, der über die Vena renalis bis zur Vena cava vorgewachsen war.

Von den Überlebenden der innerhalb von zwei Jahren vor dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung Operierten hatten fünf Fälle eine schlechte Prognose, da bereits Metastasen vorhanden waren, acht Fällen war eine vermutlich gute Prognose zu stellen, da weder Veneneinbrüche noch Metastasen nachweisbar waren. Bei den Übrigen war die Prognose zweifelhaft, da Einbrüche in die Vena renalis festgestellt wurden.

Bei einem der nach über zwei Jahren Verstorbenen waren vermutlich Hirnmetastasen aufgetreten, bei einem der zwei nach fünf Jahren Verstorbenen (beide mit protoplamareichen, hypernephroiden Nierenkarzinomen) verursachte eine Metastase in der Restniere den Exitus letalis (Fall 6).

Von den über zwei bis zu acht Jahren Lebenden war einer Patientin (Fall 10), deren Tumor - an einer Restniere aufgetreten - inoperabel war, eine schlechte Prognose zu stellen, da 3 1/2 Jahre nach der Diagnosestellung und PE (klare Zellen) eine Solitärmetastase in der Lunge aufgetreten ist. Ein weiterer Patient hat ebenfalls eine schlechte Prognose, da fünf Jahre nach der Operation eine Metastase in der Restniere aufgetreten ist.

Die übrigen 8 Patienten (sechsmal klarzellig, zweimal granuliertzellig) haben vermutlich eine relativ gute Prognose, da weder Veneneinbrüche noch Metastasenbildung beobachtet werden konnten (Fälle 3 und 9).

Bei einem Vergleich der mit bzw. ohne Endoxan behandelten Patienten fand sich kein nennenswerter Unterschied betreffs Untersuchungsbefund und Überlebenszeit.

Unter den am längsten Überlebenden befinden sich hauptsächlich Patienten mit einem Tumor vom klarzelligen Typ (nur drei der siebzehn Nachuntersuchten hatten ein Karzinom vom plasmareichen Typ).

Insgesamt ergaben sich jedoch kaum Unterschiede in der Überlebenszeit beider Zelltypen.

MIT ENDOXAN BEHANDELTE PATIENTEN (I):

Name:	G. H., w.			H. H., w.	
Alter:	49 Jahre			59 Jahre	
Operation:	22. 8. 63			3. 9. 64	
Zelltyp:	klarzellig			klarzellig	
Untersucht:	21. 8. 63	5. 8. 64	6. 7. 65	2. 9. 64	1. 7. 65
BKS	5/7	5/2o	7/19	84/118	25/49
RR			12o/95	18o/1oo	18o/13o
Elektrophorese:					
Albumine rel.	44. 7	61. 6	62.6	53. 8	53. o
alpha 1- abs.	3. 36	4. 28	4. 15	3. 51	4. oo
rel.	8. 9	1o. 3	4. 3	9. 2	9. 4
alpha-2- abs.	o. 67	o. 8o	o. 29	o. 6o	o. 71
rel.	8. 9	6. 3	4. 7	12. 9	12. 3
beta- abs.	o. 67	o. 49	o. 31	o. 85	o. 93
rel.	13. o	1o. 9	12. 6	16. 3	13. 2
gamma- abs.	o. 98	o. 84	o. 85	1. 16	1. oo
rel.	24. 5	1o. 9	16. 3	7. 8	12. 1
Globuline abs.	1. 84	o. 84	1. o8	o. 51	o. 91
Gesamt	7. 52	7. 75	6. 88	6. 63	7. 55
Serumwerte:					
Harnstoff-N mg%			15. 5	13. o	14. o
Kreatinin mg%			1. 23	1. o2	1. o3
K mval/l			5. 65	4. 3	4. 7
Na "			141	138	136
P "					1. 47
Phosphatase					
alk. HE	12. 5		7. 4	8. 3	8. 6
sauer HE	5. 8		3. 2		2. 95
Blutbild:					
Hk	54		34.	31. 5	41
Hb mg%	16. 6		13. 4	11. 3	14. 3
Leuko.	89oo		7ooo	55oo	58oo
Stabk.			2	5	7
Segm.			84	72	56
Lympho.			11	14	33
Eo.			-	2	1
Mono.			3	6	3
Baso.			-	1	-
Urin:					
Eiweiss			-		+
Zylinder			-		+
ph			sauer		sauer
Sediment			o. B.	Leuko., Ery., Stäb., Kokken	o. B.
Urogramm:	rechts keine Ausscheidung		li. flaue Ausscheidg.	li. keine Aussch.	rechts o. B.
Thorax:	o. B.		kein Anhalt f. Metast.		kein Anhalt Metast.

T ENDOXAN BEHANDELTE PATIENTEN (II):

me:	L. K., w.		N. H., w.		
ter:	55 Jahre		57 Jahre		
eration:	5. 3. 64		4. 7. 61 PE. wegen Inoperabilität		
lltyp:	klarzellig		klarzellig		
tersucht:	3. 3. 64	24. 6. 65	25. 6. 61	19. 9. 62	1. 7. 65
S	15/38	53/1oo	24/42		88/12o
t	14o/9o	135/95	18o/12o		175/12o
ektrophorese:					
bumine rel.		61. 7	58. o	47. 8	57. 1
pha 1- abs.		4. 51	4. 37	3. 58	3. 49
rel.		2. 7	5. o	14. 2	5. 1
pha 2- abs.		o. 2o	o. 38	1. o7	o. 31
rel.		2. 8	6. 5	1o. 4	8. 7
ta- abs.		o. 2o	o. 49	o. 78	o. 53
rel.		15. 8	16. 5	15. 8	13. 1
mma- abs.		1. 15	1. 25	1. 18	o. 8o
rel.		17. o	14. o	11. 8	16. o
obuline abs.		1. 24	1. o7	o. 89	o. 98
samt		7. 3o	7. 56	7. 5o	6. 11
rumwerte:					
rnstoff-N mg%	14	23. 5	34. o		13. o
eatinin mg%	1. 1	1. 34	1. 42		1. 32
mval/l		5. 85	4, 2		4. 8
"		145. 5	132. o		139. o
"					
osphatase					
.		7. 2	7. o		8. 6
uer		3. 4			2. 95
utbild:					
	4o. 5	32. o	38. o		32. o
g%	12. 9	13. 4	83(%)		1o. 5
uko.	45oo	37oo		57oo	53oo
bk.	1	3		4	2
gm.	61	7o		72	64
mpho.	31	14		21	3o
.	2	5		-	-
no.	5	8		3	4
so.	-	-		-	-
in:					
weiss	-	-			-
linder	-	-			-
		sauer			sauer
diment	1-2Leuko.	o. B.			o. B.
ogramm:	li. homogene Verschattung	re. o. B.	re. klein-faustgr. Geschwulst		re. faustgr. Geschwulst
orax:		o. B.	o. B.		pfennigstückgr. Metastase

MIT ENDOXAN BEHANDELTE PATIENTEN (III):

Name:	M. A., w,			B. J., w.	
Alter:	61 Jahre			68 Jahre	
Operation:	6. 8. 64			2o. 2. 64	
Zelltyp:	klarzellig			plasmareich	
Untersucht:	3. 7. 64	11. 8. 64	23. 6. 65	14. 2. 64	3o. 6. 65
BKS	12o/142	38/66	42/75		42/77
RR	16o/9o		18o/95	22o/11o	16o/1oo
Elektrophorese:					
Albumine rel.	4o. o	42. 5	6o. o	42. 4	47. 3
alpha 1- abs.	3. 16	2. 72	4. o	3. 58	3. 98
rel.	6. 5	6. 5	5. 7	8. 2	5. 7
alpha 2- abs.	o. 51	o. 51	o. 38	o. 69	o. 47
rel.	14. 5	11. 3	9. o	9. 2	7. 6
beta- abs.	1. 15	o. 72	o. 6o	o. 78	o. 62
rel.	14. o	14. 7	12. 3	11. o	19. 9
gamma- abs.	1. 11	o. 94	o. 82	o. 93	1. 31
rel.	25. o	25. o	13. o	29. 2	23. 5
Globuline abs.	1. 98	1. 6o	o. 87	2. 47	1. 93
Gesamt	7. 91	6. 4	6. 67	8. 45	8. 22
Serumwerte:					
Harnstoff-N mg%	14		9. 6	29. o	34. o
Kreatinin mg%	o. 9		1. 1	2. 1	1. 67
K mval/l	4. 3		4. o	4. 8	5. 35
Na "	136. o		14o. o	137. o	136. o
P					1. 76
Phosphatase					
alk.	11. 5		1o. o	22. 5	1o. 3
sauer			2. 55		2. 8
Blutbild:					
Hk			33. o	47. 5	39. o
Hb g%	12. 4	13. o	12. o	15. 5	12. 9
Leuko.	76oo	445o	42oo	119oo	8ooo
Stabk.		6	2		2
Segm.		71	64		75
Lympho.		2o	25		16
Eo.		1	3		2
Mono.		2	6		4
Baso.		-	-		1
Urin:					
Eiweiss	-		-		-
Zylinder			-		-
ph	sauer			sauer	
Sediment	o-1 Ery., s. viele Leuko.		o. B.		o. B.
Programm:			sehr flaue, aber zeitger. Ausscheidg.		o. B.
Thorax:			o. B.		o. B.

IT ENDOXAN BEHANDELTE PATIENTEN (IV):

ame:	L. A., w.		SCH. J., m.		
ter:	72 Jahre		54 Jahre		
peration:	24. 2. 62		18. 8. 64		
elltyp:	klarzellig		klarzellig		
ntersucht:	19. 2. 62	23. 6. 65	24. 7. 64	18. 12. 64	1. 7. 65
KS	5o/7o	24/54	12/33	2/5	28/53
R	165/8o	17o/9o	15o/1oo		14o/11o
ektrophorese:					
bumine rel.		66. 7	43. 9	6o. 3	57. 6
pha 1- abs.		4. 78	2. 16	4. 18	3. 8o
rel.		3. 7	16. 7	6. 7	8. 8
pha 2- abs.		o. 27	o. 82	o. 47	o. 58
rel.		3. 7	13. 6	6. 4	9. 7
ta- abs.		o. 27	o. 67	o. 44	o. 65
rel.		12. 4	12. 2	11. 8	11. 8
mma abs.		o. 89	o. 6o	o. 82	o. 78
rel.		13. 5	13. 6	14. 8	12. 1
lobuline abs.		o. 98	o. 67	1. o2	o. 8o
esamt		7. 19	4. 92	6. 92	6. 61
erumwerte:					
arnstoff-N mg%	44(Rest-N)	18. o	22. o		17. o
reatinin mg%	1. o2	o. 97	1. 12		o. 9
mval/l	4. 95	4. 85			4. 1
a "	138. o	143. o			137. o
"		1. 94			o. 66
hosphatase					
k.		8. 7	5. o		12. 2
uer		5. o	3. o		2. 8
lutbild:					
k	32. o	35. o	37. o		43. o
b g%	72(%)	12. 4	11. 8		14. 5
leuko.	5ooo	47oo			51oo
labk.	4	8			5
egm.	49	66			74
ympho.	42	22			19
o.	1	-			-
ono.	4	4			2
aso.	-	-			-
rin:					
iweiss	-	-	-		-
1	sauer	sauer	sauer		sauer
ediment	3Leuko., 3Ep., 3Ery.	vereinz. Leuko.	Leuko., Ery., Stäbch., Kokken		o. B.
rogramm:		kompensat. Hypertrophie			o. B.
horax:		o. B.			diverse Met. von Pfennig- bis 5-Markstückgr. in bd. Thoraxhälften

MIT ENDOXAN BEHANDELTE PATIENTEN (V):

Name:	L. F., m.		H. O., m.	
Alter:	45 Jahre		63 Jahre	
Operation:	4. 4. 61		9. 3. 65	
Zelltyp:	klarzellig		klarzellig	
Untersucht:	17. 3. 61	28. 6. 65	27. 2. 65	23. 6. 65
BKS	3o/62	9/19	2o/4o	6/17
RR	125/8o	13o/85		13o/85
Elektrophorese:				
Albumine rel.		6o. 2	55. o	51. 6
abs.		4. 91	4. 45	3. 98
alpha 1- rel.		4. 4	4. 4	5. 5
alpha 2- abs.		o. 36	o. 36	o. 42
rel.		6. o	9. 3	9. 8
beta- abs.		o. 49	o. 76	o. 76
rel.		13. 3	14. 8	18. 2
gamma- abs.		1. o8	1. 2o	1. 4o
rel.		16. 1	16. 5	14. 9
Globuline abs.		1. 31	1. 33	1. 15
Gesamt		8. 15	8. 1o	7. 71
Serumwerte:				
Harnstoff-N mg%	28. o	19. o	21. o	15. o
Kreatinin mg%	1. 54	1. 12	1. 56	1. 36
K mval/l		5. 4	4. 3	4. 95
Na "		138. o	139. o	138. o
P "		1. 56		1. 15
Phosphatase				
alk.		5. 7	11. 5	11. o
sauer		3. 4	5. 5	5. 9
Blutbild:				
Hk	46	43	39	35
Hb g%	88(%)	15. 1	13. 7	13. 5
Leuko.		52oo	84oo	63oo
Stabk.		3	-	9
Segm.		52	74	58
Lympho.		38	16	31
Eo.		1	4	-
Mono.		5	6	2
Baso.		1	-	-
Urin:				
Eiweiss		-	+	+
ph		sauer	sauer	sauer
Sediment	5 Leuko.	Zylinder	vereinz. Leuko., massenh. Ery.	vereinz. Leuko.
Urogramm:	li. keine Ausscheidg.	Restniere o. B.		kompensatorische Hypertrophie
Thorax:		o. B.		o. B.

MIT ENDOXAN BEHANDELTE PATIENTEN (VI):

Name:	E. M., m.				G. W., m.	
Alter:	55 Jahre				62 Jahre	
Operation:	13. 5. 59				9. 4. 64	
Zelltyp:	gemischt				plasmareich	
Untersucht:	3o. 4. 59	4. 11. 6o	1o. 7. 64	29. 6. 65	7. 4. 64	24. 5. 65
BKS	13o/135	3/7	4/9	2/6		11o/124
RR				13o/8o	12o/85	16o/11o
Elektrophorese:						
Albumine rel.		64. 9	67. 8	61. 8	36. 8	46. o
alpha 1- abs.		4. 38	4. 45	3. 95	2. o6	3. 32
rel.		3. 3	7. 8	5. 6	11. 2	6. o
alpha 2- abs.		o. 22	o. 51	o. 36	o. 62	o. 43
rel.		6. 9	9. 5	6. 6	21. 8	13. o
beta- abs.		o. 47	o. 62	o. 42	1. 22	o. 94
rel.		11. 2	7. 1	14. 6	13. 2	13. o
gamma- abs.		o. 76	o. 42	o. 93	o. 73	o. 94
rel.		13. 7	7. 8	11. 4	17. 1	22. o
Globuline abs.		o. 93	o. 51	o. 73	o. 96	1. 59
Gesamt		6. 76	6. 56	6. 39	5. 59	7. 22
Serumwerte:						
Harnstoff-N mg%	29(R-N)	28(R-N)		15. o		14. o
Kreatinin mg%		1. 54		1. 12		1. 1
K mval/l				5. 7		4. 8
Na "				144. o		138. o
P "				1. 24		
Phosphatase						
alk.	28. 5	13. 3	11. o	9. 7		8. o
sauer		5. 9	5. 8	3. 4		3. 6
Blutbild:						
Hk		39		4o		39
Hb g%		89(%)		14. 5		12. 4
Leuko.		38oo		6ooo		99oo
Stabk.				1		2
Segm.				62		76
Lympho.				2o		16
Eo.				9		-
Mono.				7		6
Baso.				1		-
Urinstatus:						
Eiweiss	+			-		+
ph				alkalisch		sauer
Sediment	einige Ery.			o. B.		vereinz. Leuko.
Urogramm:				Restniere o. B.		o. B.
Thorax:				o. B.		o. B.

NICHT MIT CYTOSTATIKA BEHANDELTE PATIENTEN (I):

Name:	N. E., w.				
Alter:	34 Jahre				
Operation:	24. 2. 6o				
Zelltyp:	klarzellig				
Untersucht:	22. 2. 6o	21. 2. 62	4. 1. 63	18. 3. 64	27. 7. 65
BKS	52/85	15/45	1o/17	1o/36	1o/27
RR					145/9o
Elektrophorese:					
Albumine rel.		63. 6	6o. 6	58. o	59. 9
alpha 1- abs.		4. 58	5. 19	4. 8o	4. 11
rel.		1. 9	4. 7	4. 6	6. 5
alpha-2- abs.		o. 13	o. 4o	o. 38	o. 44
rel.		2. 8	5. 2	6. 5	3. 9
beta- abs.		o. 2o	o. 44	o. 53	o. 27
rel.		9. 9	1o. 4	9. 2	12. 6
gamma- abs.		o. 71	o. 89	o. 76	o. 87
rel.		21. 8	19. 1	21. 3	17. 1
Globuline abs.		1. 58	1. 64	o. 75	1. 18
Gesamt		7. 2o	8. 56	8. 22	6. 87
Serumwerte:					
Harnstoff-N mg%	12. o	12. o			13. o
Kreatinin mg%					1. 12
K mval/l					4. 45
Na "					136. o
P "					
Phosphatase					
alk.	6. 7	6. 2	6. 4		5. 5
sauer	3. 4	3. 8	3. 6		3. 4
Blutbild:					
Hk	38	38			41
Hb g%	8o(%)	8o(%)			14. 2
Leuko.	76oo				8ooo
Stabk.					1
Segm.					49
Lympho.					43
Eo.					1
Mono.					6
Baso.					-
Urin:					
Eiweiss					-
ph					alkalisch
Sediment					o. B.
Urogramm:					zeitgerechte A
					scheidg. d. Res
Thorax:					o. B.

ICHT MIT CYTOSTATIKA BEHANDELTE PATIENTEN (II):

ame:	D. P., w.				W. A., m.
lter:	45 Jahre				63 Jahre
peration:	4. 11. 57				26. 4. 6o
elltyp:	klarzellig				klarzellig
ntersucht:	12. 11. 57	25. 6. 59	2o. 4. 64	25. 6. 65	23. 6. 65
KS		13/25	15/35	2o/5o	37/73
R	14o/9o			145/9o	14o/85
lektrophorese:					
lbumine rel.			6o. 5	57. 4	46. o
lpha 1- abs.			4. 6	4. 29	3. 35
rel.			7. o	3. 6	11. 3
lpha 2- abs.			o. 53	o. 27	o. 82
rel.			3. 2	6. 3	1o. 2
eta- abs.			o. 24	o. 47	o. 73
rel.			11. 7	19. o	2o. 2
amma- abs.			o. 89	1. 42	1. 47
rel.			17. 6	13. 7	12. 3
lobuline abs.			1. 33	1. o2	o. 89
esamt			7. 59	7. 47	7. 26
erumwerte:					
arnstoff-N mg%	34 (R-N)			2o. o	19. 5
reatinin mg%				1. 34	1. 1
mval/l				4. 75	5. o5
a "				14o. o	14o. o
"					
hosphatase					
lk.		14. 5	12. 5	1o. o	14. o
auer		4. 5	2. 4	3. 6	3. 3
lutbild:					
lk				37	4o
lb g%	78(%)	8o(%)		12. 9	13. 7
euko.	71oo	36oo		48oo	54oo
tabk.	8	-		5	1
egm.	84	74		49	6o
ympho.	5	13		38	34
o.	-	2		3	-
ono.	3	9		5	5
aso.	-	2		-	-
				-	-
rinstatus:					
iweiss				-	-
h				sauer	sauer
ediment				1 Leuko.	o-2 Leuko.
rogramm:				Restniere scheidet aus	Restniere scheidet aus
horax:				o. B.	o. B.

NICHT MIT CYTOSTATIKA BEHANDELTE PATIENTEN (III):

Name:	H. A., w.		K. F., m.	
Alter:	75 Jahre		59 Jahre	
Operation:	18. 7. 63		31. 11. 6o	
Zelltyp:	klarzellig		klarzellig	
Untersuchung:	17. 7. 63	23. 6. 65	28. 11. 6o	6. 7. 65
BKS	42/8o	26/52	112/138	18/46
RR	21o/12o	18o/11o	14o/9o	135/85
Elektrophorese:				
Albumine rel.		55. 8	38. 4	54. o
alpha 1- abs.		4. 15		3. 96
rel.		7. 8	9. 6	6. 4
alpha 2- abs.		o. 58		o. 47
rel.		6. o	15. 1	9. 4
beta- abs.		o. 44		o. 69
rel.		14. 6	12. 7	11. 5
gamma- abs.		1. o9		o. 85
rel.		15. 8	24. 2	18. 7
Globuline abs.		1. 18		1. 38
Gesamt		7. 44		7. 35
Serumwerte:				
Harnstoff-N mg%	18. o	16. o		14. 5
Kreatinin mg%	1. 46	1. 1		1. 25
K mval/l		5. 35		4. 45
Na "		144. o		14o. o
P "		2. 1		
Phosphatase				
alk.		15. o		6. o
sauer		5. 6		3. 5
Blutbild:				
Hk	32	39		41
Hb g%	12. 4	14. 2	65(%)	15. o
Leuko.	85oo	36oo	59oo	51oo
Stabk.	5	1		-
Segm.	74	59		49
Lympho.	14	33		35
Eo.	-	-		1
Mono.	7	6		15
Baso.	-	1		-
Urinstatus:				
Eiweiss	-	+		-
ph	sauer	sauer		sauer
Sediment	Leuko., Zyl., Ery. -Schatten	o-1 Ery.		o-2 Ery.
Urogramm:		Restniere scheidet aus		Restniere scheidet a
Thorax:		o. B.		verdichtet Hili

IV. DISKUSSION

Das hypernephroide Karzinom, von GRAWITZ (168) als erstem beschrieben, geht vom Nierenparenchym aus und verdankt seinen Namen der Ähnlichkeit der Tumorzelle mit den Nebennierenrindenzellen.

Die Einteilung in Bezugsgruppen ist bei den verschiedenen Autoren nicht einheitlich und kann es auch nicht sein, da schon innerhalb eines einzigen Tumors makroskopisch und mikroskopisch unterschiedliche Anteile gefunden werden und auch das klinische Verhalten stark variiert.

Einige Autoren differenzieren nach Zelltypen, andere unterteilen nach dem klinischen Verhalten oder dem makroskopischen Bild. Eine Einteilung nach dem TNM-System wurde versucht (46, 301, 337), ist aber schwierig, da die Einbrüche in Gefässe und Nierenbecken schwer zu klassifizieren sind (350).

Fast jeder Autor benützt eine individuelle Abwandlung der genannten Einteilungsmöglichkeiten, so dass immer wieder eine einheitliche Differenzierung gefordert wird (156), um besser vergleichbare Ergebnisse zu bekommen.

Versuche in dieser Richtung sind die Vereinigung der BAUS in Grossbritannien und das "national cooperative protocol for renal carcinoma" in den USA, wobei jeweils mehrere grosse Kliniken nach möglichst einheitlichen Gesichtspunkten zusammenarbeiten.

Wenn auch vier verschiedene Zelltypen unterschieden werden können, wird doch im allgemeinen eine Zweiteilung in klar- und granuliertzellige Tumoren vorgenommen.

Bei den hier besprochenen Fällen, die in der urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik München wegen eines hypernephroiden Karzinoms in Behandlung standen, wurde der Versuch gemacht, die Tumoren diesen beiden Zelltypen zuzuordnen.

Diese Unterteilung kann nur ungenau sein, da sie sich auf die unterschiedlichen Befunde der untersuchenden Pathologen stützt.

Während seit der Beschreibung von GRAWITZ immer wieder von neuem die Entwicklung aus abgesprengten Keimen von Nebennierensubstanz diskutiert und verworfen wurde, kam man neuerdings endgültig von dieser Theorie ab.

Die klarzellige Art wird dem Henle System, d.h. der Rinde, die granuliertzellige dem Wolff' schen Gang, d.h. dem Mark zugeschrieben. Endokrine Einwirkungen bei der Genese rücken in den Vordergrund der Untersuchungen.

Im Tierversuch können Östrogene Nierenkarzinome hervorrufen (56, 193, 211), deren Wachstum durch die Gabe von Progesteron in Verbindung mit Prednison gehindert wird. Daneben ist auch die karzinogenetische Wirkung von bestimmten chemischen Stoffen und Viren bekannt.

Bei unseren Fällen zeigte sich entsprechend den überwiegenden Angaben der Literatur ein häufigeres Vorkommen beim Mann. Das Verhältnis Männer : Frauen betrug 7 : 5, während im allgemeinen sogar ein Verhältnis von 2: 1 gefunden wird.
Der Altersdurchschnitt lag, ähnlich wie im Schrifttum (317) angegeben, bei den Männern im 6. , bei den Frauen im 7. Lebensjahrzehnt. Bei letzteren trat das hypernephroide Karzinom, wie bei CAHILL (86) verzeichnet, meist nach der Menopause auf. Hier zeigt sich ein Zusammenhang mit den Tierversuchen, wo nur bei nicht geschlechtsreifen oder ovarektomierten Weibchen Nierenkarzinome durch Östrogene hervorgerufen werden konnten (211).

Metastasen traten, wie auch in der Literatur beschrieben, vo wiegend in Lunge, Lymphknoten und Skelettsystem auf.

4 mal wurden in Knochen, 3 mal in der Lunge Solitärmetastasen nachgewiesen, dabei trat einmal vier Jahre nach der Entdeckung eines inoperablen, durch Probeexzision gesicherten hypernephroiden Karzinomes eine Spätmetastase in der Lunge auf.

Zweittumoren in der anderen Niere werden teils als Metastasen, teils als zweiter Primärtumor gedeutet. Auch hier zeigt sich ein Zusammenhang mit den Tierversuchen, wo die Nephrektomie die Anfälligkeit der anderen Seite für eine Tumorentstehung erhöht. In unserer Serie fand sich ein Fall von Geschwulstbildung in der Restniere nach vier Jahre zuvor erfolgter Entfernung einer Niere wegen eines hypernephroiden Karzinoms (Fall 6).

Die meisten Autoren messen der Grösse prognostisch keine besondere Bedeutung bei. ARNER et al. (17) und PRIESTLEY (3o6) sahen bei grösseren Tumoren eine niedrigere 5-Jahresüberlebenszeit und ein häufigeres Vorkommen von Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. BELL (42) fand, dass Tumoren mit einem Durchmesser unter 5 cm nur bei 7 %, über 5 cm bei 83 % hämatogen metastasierten. Dagegen zeigte sich bei unseren Fällen eine deutliche Abhängigkeit von der Grösse. Die Länge des Verlaufs verhielt sich beim klarzelligen Typ umgekehrt, beim plasmareichen direkt proportional zur Tumorgrösse. Ähnlich wie bei BERGMANN und LIPSKY (5o), die bei einem nussgrossen Tumor schon diffuse Metastasierung sahen, fand sich bei uns ein Patient mit einem nur walnussgrossen hypernephroiden Karzinom, das zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits multipel metastasiert hatte (Fall 7).

Übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur waren die beiden Körperseiten etwa gleich häufig betroffen. Desgleichen zeigte sich eine Bevorzugung der beiden Nierenpole gegenüber der Parenchymmitte als Ausgangspunkt des Tumors. Bei 24 % war, ähnlich wie bei SCHMITZ (35o), bei Totalbefall der Niere zum Zeitpunkt der Operation, die ursprüngliche Lokalisation nicht mehr zu ermitteln.

Der obere Nierenpol wurde vor allem in der älteren Literatur immer wieder als Entstehungsort angegeben, wohl von der GRAWITZ'schen Entwicklungstheorie beeinflusst. In der neueren Literatur kann bei einem umfassenden Überblick insgesamt keine Bevorzugung eines Pols gefunden werden.

Die "klassische Symptomentrias", auf deren Vorhandensein früher grosser Wert gelegt wurde, fand sich nur in 7 % der Fälle und wird auch in der Literatur mit höchstens 15 % angegeben. Sie tritt also nur selten und dann erst in späten Stadien auf.

Die Hämaturie entsprach mit 46,5 % ebenfalls den Angaben des Schrifttums.

Bei Patienten mit einer Hämaturie war die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung um vier Monate kürzer als bei Patienten mit anderen Symptomen. Diese Tatsache stimmt mit LISNELL's (238) statistischer Auswertung überein, nach der die Diagnose bei chirurgisch eingewiesenen Fällen eher festliegt.
Im Gegensatz dazu wurde bei KOULUMIES et al. (222) gerade bei Patienten mit einer Hämaturie häufiger eine Fehldiagnose gestellt. Wie man aus Fall 8 ersieht, geschieht es immer wieder, dass eine Hämaturie nicht ernst genommen wird. In diesem Fall betrug die Zeitspanne zwischem dem ersten Auftreten eines Symptoms und dem Behandlungsbeginn 13 Jahre.

Eine Mikrohämaturie war in 77,4 % unserer Fälle zu finden. Nach STAEHLER (365) kommt sie sogar bei 9o % vor. Da sie zu den Frühsymptomen gezählt wird (159, 386), drängt ÜBELHÖR (386) darauf, bei jeder länger bestehenden unklaren Mikrohämaturie unbedingt einen Nierentumor auszuschliessen.

Metastasensymptome traten in 8,5 % der Fälle als erstes Symptom auf. Nahezu derselbe Prozentsatz (9 %) wird auch in der Literatur angegeben (5o). Nach ÜBELHÖR ist ihre Entdeckung immer mehr im Zunehmen begriffen.

Die BKS war bei uns in fast allen Fällen, mit Ausnahme eines einzigen Falles, erhöht. Dabei wurde eine stärkere Erhöhung bei den Frauen festgestellt. Während BÖTTIGER (71) eine Erhöhung hauptsächlich beim klarzelligen Typ sieht, konnte bei uns keine Abhängigkeit von der Zellart ermittelt werden. BÖTTIGER fand bei der klarzelligen Form präoperativ eine starke Erhöhung aller Fra-ktionen, insbesondere der alpha-Globuline, nach der Nephrektomie hingegen eine Normalisierung der Elektrophoresenwerte. Dagegen waren bei der plasmareichen Form, abgesehen von den erniedrigten Albuminen, die sich nach der Operation ebenfalls normalisierten, die anderen Fraktionen ziemlich normal (71). Der Autor macht die PAS-positive Substanz des klarzelligen Hypernephroms verantwortlich für diese Beobachtungen. Er nimmt an, dass sich unter dem Einfluss dieser Substanz Erythrozyten mit Glykoproteiden beladen.

Neben einigen Abweichungen - die alpha-Globuline waren bei der plasmareichen Zellart stärker erhöht, die Werte bei ebendieser Art vor der Operation keineswegs ganz normal - zeigte sich bei uns doch auch eine deutliche Normalisierung der Fraktionen nach der Operation beim Vorliegen von klaren Zellen, während bei der plasmareichen Zellart nur die Albumine deutlich anstiegen.

Während die vielfältige Symptomatik dieses nach SIGEL (359) zu 15 % hinter einer Maskerade sich verbergenden Tumors auch heute noch oft den rechtzeitigen Verdacht erschwert und verzöger ist es nicht schwer, den Tumor zu diagnostizieren, wenn die Vermutung in diese Richtung geht. Die Autoren sind sich - abgesehen von Verschiedenheiten in der technischen Handhabung und der Reihenfolge des Einsatzes - einig, dass die endgültige Klärung nur mit röntgenologischen Mitteln gelingen kann. Vor allem wird allgemein der Infusionsurographie und , an erster Stelle, der selektiven Nierenangiographie der grösste diagnostisd Wert beigemessen. Auch die Isotopen-Nephrographie bzw. der Nephro-Szintigraphiebilligen einige Autoren (52, 132, 206, 275, 332) eine gute Aussagekraft zu.

Das normale Urogramm zeigte in 75 % unserer Fälle Veränderungen, nach EVANS et al. (129) sogar nur bei 60 %; im allgemeinen werden 75-80 % angegeben.

Die Diganose wurde bei unseren Fällen vor allem mit Hilfe der Arteriographie gestellt, bis auf einen Fall, wo eine Zyste diagnostiziert und bei der Probefreilegung ein hypernephroides Karzinom gefunden wurde. Die Differentialdiagnose Zyste - Tumor, mit der viele Veröffentlichungen sich beschäftigen, ist in einzelnen Fällen trotz der modernen diagnostischen Methoden nicht eindeutig zu klären, in solchen Fällen verlangt ÜBELHÖR (386) die Probefreilegung der betroffenen Niere, zumal 7 % der Solitärzysten neoplastisches Gewebe enthalten (50).
Als Therapie der Wahl wird immer noch an erster Stelle die Operation genannt, über den optimalen Zugang besteht keine Einigkeit unter den Autoren. Für den retroperitonealen Weg spricht das relativ geringe Risiko (159), für die transperitoneale Eröffnung die frühzeitig möglicheLigatur der Nierengefässe vor der Mobilisation der Niere (220). Bei sehr ausgedehnten Tumoren empfiehlt sich der thoracoabdominale Zugang (214), der die grösste Übersicht über das Operationsgebiet gewährt. An unserer Klinik wurde vorwiegend die retroperitoneale Schnittführung gewählt und der Tumor radikal entfernt. Die radikale Entfernung wird allgemein befürwortet.

Die meisten Chirurgen operieren das hypernephroide Karzinom auch beim Vorhandensein von Metastasen. Trotz unermüdlicher Versuche, die vermutliche Prognose nach irgendwelchen Gesichtspunkten mikroskopischer oder makroskopischer Natur vorauszubestimmen, ist doch allgemein der überraschende Verlauf eines hypernephroiden Karzinoms bekannt. Während sich einerseits nach Nephrektomie die Gesamtabwehrlage des Organismus positiv ändern kann, gibt es andererseits sehr rasch verlaufende Fälle, bei denen ein ruhender Prozess durch Nephrektomie, Strahlentherapie oder Zytostatika aktiviert werden kann und dann rasch progredient verläuft (386; vgl. Fälle 1, 2 und 4).

Deshalb rät ÜBELHÖR, sich die Operation bei Vorliegen von Metastasen reiflich zu überlegen. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Fallbeschreibung einer 63-jährigen Patientin von PRENTISS (305), deren Tumor wegen eines schlechten Allgemeinzustandes und multipler Lungenmetastasierung als inoperabel angesehen wurde. Die Patientin beschwor PRENTISS, sie dennoch zu operieren und sagte zu ihm: "Herr Doktor, wenn Sie die Mutter entfernen, werden auch die Töchter verschwinden" Die Frau behielt recht.

Obwohl das hypernephroide Karzinom relativ strahlenresistent ist (141, 189), ergaben sich doch bessere Heilerfolge, seit die Hochvolt-Strahlentherapie in Verbindung mit der Operation konsequent angewandt wird. Während die deutschen Autoren im allgemeinen noch keine die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode beweisenden Zahlen vorlegen können (abgesehen von RINGLEB und ROMMEL; 323), ist im angloamerikanischen Schrifttum ganz deutlich eine Verbesserung der 5-Jahresheilung gegenüber der operativen Therapie um 15-20 % nachgewiesen. Hier liegen bereits seit längerer Zeit gezielte Untersuchungen an einem weitaus umfangreicheren Krankengut vor. Nach FLOKS und KADESKY (139) findet sich noch eine weitere Steigerung durch die präoperative Bestrahlung um 2 % bei der 5-Jahresheilung und um 16,7 % bei der 10-jährigen Überlebenszeit. Auch RINGLEB und ROMMEL konnten ähnliche Ergebnisse vorweisen. Sie sprechen gegen die Annahme von SCHMITZ (350), der glaubt, dass bei einer Tumorbestrahlung die Zerfallsprodukte den Allgemeinorganismus erheblich schädigen müssten. Diese Wirkung zeigt die Vorbestrahlung wohl nur in wenigen Fällen.

Bei unseren Patienten wurde die Hochvolt-Bestrahlung als Nachbestrahlung in 9 Fällen vorgenommen, eine Zahl, die zu gering ist, um daraus prognostischen Schlüsse ziehen zu können.

Bei der zytostatischen Therapie wird nur von wenig objektiven besserungen berichtet, insgesamt längere Überlebenszeit findet sich nur bei SUPPAN (375). Im allgemeinen wird die zytostatische Therapie zugunsten der Strahlentherapie abgelehnt. RICHE: (317)

empfiehlt sie nur als Recidivprophylaxe.

Bei der hormonellen Therapie fanden sich etwa 20 % objektive Besserungen, ein vielversprechender Anfang, wenn man bedenkt, dass sie bisher nur bei Patienten mit multiplen Metastasen angewandt wurde.

Bei den verschiedenen Veröffentlichungen schwankt die Angabe der Prognose; da die Geschwulst längere Zeit symtomlos sein kann, ist es auch schwer, die wirklichen Überlebenszeiten festzustellen. HAJDU et al. (176) entdeckten bei 15.570 Autopsien 100 Fälle von Nierenkarzinomen, von denen nur 1/3 vor dem Tod diagnostiziert wurde. Auch diese Tatsache spricht für eine längere asymptomatische Phase, die der Erkrankung vorausgehen kann. Das klarzellige Karzinom scheint die bessere Prognose zu haben (86, 280), doch wird dies nicht allgemein bestätigt (317). Wahrscheinlich ist hier BERGMANN und LIPSKY (50) recht zu geben, die einen möglichen, aber nicht immer notwendigerweise auftretenden Zusammenhang zwischen dem histologischen und biologischen Charakter des Tumors annehmen.

Das unterschiedliche Verhalten der hypernephroiden Karzinome hat zu Vermutungen geführt, dass sie nicht autonome Tumoren sind, sondern in ihrer Verlaufsform von ihrem Wirtsorganismus beeinflusst werden (54).
Die meisten im Tierversuch erzeugten Tumoren wirken jedenfalls als Antigene, trotz dieser Eigenschaft können sie auch bei sonstiger guter Resistenz des Organismus entstehen (338). Eine Erklärung dafür ist, dass bösartige Tumoren schwache Antigen-Eigenschaften haben oder dass die Antigene sich beim Wachstum erschöpfen (416). Vermutlich kann dann nach einer Entfernung der Hauptmasse des Tumors durch eine Nephrektomie die immunologische Lähmung aufgehoben werden (9, 267).

V. ZUSAMMENFASSUNG

8o % aller bösartigen Nierentumoren sind hypernephroide Karzinome. Sie werden nach der hauptsächlich vorkommenden Zellart, nach dem makroskopischen Bild oder nach dem klinischen Verhalten eingeteilt.

Die Genese ist nach jahrzehntelangem Streit geklärt.

Das Wachstum kann besonders langsam, aber auch überaus progredient verlaufen, Metastasen treten früh auf und sind in nahezu jedem Organ anzutreffen. Solitäre und spät auftretende Metastasen sind keine Seltenheit.

Männer sind fast doppelt so oft betroffen wie Frauen; der Tumor findet sich vor allem im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Die beiden Nieren sind etwa gleich häufig betroffen.

Die urologischen Symptome machen etwa 45 % aus, nicht-urologische Beschwerden können die Diagnosestellung erschweren.

Die Diagnose kann mit Hilfe der röntgenologischen Methoden mit nahezu 1oo%iger Sicherheit gestellt werden.

Therapeutisch stehen neben der dominierenden - vorwiegend radikalen - operativen Behandlung prä- und postoperative Strahlentherapie sowie zytostatische und hormonelle Therapie zur Verfügung.

Die Prognose wird mit etwa 4o % für die 5- und 25 % für die 1o-Jahresheilung angegeben und kann durch die Kombination von Operation und Strahlentherapie um etwa 15 % verbessert werden. Die hormonelle Therapie, die in ihrem Anfangsstadium steht, kann objektive Besserungen bewirken; die zytostatische Therapie hat keinen erwähnenswerten Einfluss auf die Prognose.

71 Fälle mit hypernephroidem Karzinom aus den Jahren 1959 bis 1965, in der urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik München operiert, wurden statistisch ausgewertet.

Das Verhältnis Männer : Frauen betrug 7 : 5. Das durchschnittliche Alter lag bei 58 Jahren für das männliche und 6o Jahren für das

weibliche Geschlecht. Die linke Niere war etwas häufiger betroffen.

33 Fälle konnten der klarzelligen, 26 Fälle der granuliertzelligen Form zugeordnet werden. Einbruch in die Venen fand sich unter dem Mikroskop mehr bei klaren Zellen, infiltrierendes Wachstum häufiger bei der plasmareichen Art.

Metastasen traten in 35,2 % der Fälle auf und waren am häufigsten in Lunge, Lymphknoten und Skelettsystem anzutreffen. 8 mal fanden sich Solitärmetastasen.

Die Tumorgrösse schwankte zwischen taubenei- und doppeltmannsfaustgross, der grösste Tumor wurde als mannskopfgross beschrieben. Dabei verhielt sich die Länge des Verlaufs beim klarzelligen Typ umgekehrt, beim plasmareichen direkt proportional zur Tumorgrösse.

Eine Hämaturie allein oder in Verbindung mit Schmerzen und bzw. oder palpablem Tumor fand sich bei 46,5 %, in den übrigen Fällen standen wenig charakteristische Symptome im Vordergrund. Als erstes Symptom stellte man am häufigsten eine schmerzlose Hämaturie fest (23,9 %). Dabei ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Zelltypen.

Bei Patienten mit einer Hämaturie als erstem Symptom wurde die Diagnose rascher gestellt als bei Patienten mit Allgemeinbeschwerden.

Mit Hilfe der Arteriographie liess sich die Diagnose in fast allen Fällen stellen. Das intravenöse Urogramm versagte in einem Viertel der Fälle, und zwar meist bei der klarzelligen Form.

Mit Ausnahme eines Falles war die BKS stets, besonders stark bei Frauen, erhöht.

In der Elektrophorese waren bei der plasmareichen Form Protein- und Albuminmangel häufiger, die beta-Fraktion war im Gegensatz zur klarzelligen Form eher normal.

Eine renale Anämie fand sich bei einem Drittel, ein Fall zeigte eine Polyzythämie.

Im Urin zeigte sich stets entweder Eiweiss oder bzw. und Leukozyten oder bzw. und Erythrozyten.

Bei 59 Patienten wurde die Nephrektomie durchteführt, in 11 Fällen war nur eine Probeexzision möglich.

Die postoperative Mortalität betrug 8,5 %.

Postoperativ wurden 9 Patienten nachbestrahlt, 38 Patienten wurden mit dem Zytostatikum Endoxan nachbehandelt, das im allgemeinen gut vertragen wurde.

Nach der Operation besserten sich häufig die klinischen Untersuchungsbefunde. 17 Patienten wurden nachuntersucht, bei 12 davon war eine Endoxankur durchgeführt worden.

Objektive Besserungen unter der Zytostatikatherapie waren nicht festzustellen, das subjektive Befinden war, bis auf einen Fall, befriedigend.

Die längste Überlebenszeit betrug 8 Jahre.

SCHRIFTTUM:

1. ABESHOUSE, B. S.: Metastases to Ureters and Urinary Bladder from Renal Carcinoma
J. Int. Coll. Surg. 25, 117-26(1956)

2. ABRAMS, H. L.: The Response of Neoplastic Renal Vessels to Epinephrine in Man
Radiology 82, 217-24(1964)

3. ADOLFSSON, G.: Hypernephroma Metastasis in Lung with no Demonstrable Primary Tumor
J. Urol. 97, 221-4(1967)

4. AHLBERG, N. E., O. BARTLEY, L. WAHLQUIST: Angiographic Diagnosis of Tumor Thrombus in the Main Trunk of the Renal Vein in Renal Carcinoma
Acta Chir. Scand. 132, 362-369(1966)

5. ALARCON, H., W. F. MELICK: Metastatic Hypernephroma to the Bladder
J. Urol. 99, 387-9o(1968)

6. ALBERTINI, A., v.: Histologische Geschwulstdiagnostik
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955

7. ALBRECHT, P.: Beiträge zur Klinik und pathologischen Anatomie der malignen Hypernephrome
Arch. f. klin. Chir. 77, 1o73(19o5)

8. ALEXANDER, J. C. HAIGHT: Pulmonary Resection for Solitary Metastatic Sarcomas and Carcinomas
Surg. Gynec. Obstet. 85, 129-46(1947)

9. ALEXANDER, P., C. H. FAIRLEY: Cellular Resistance to Tumors
Brit. Med. Bull. 23, 86-92(1967)

1o. ALKEN, C. E.: Diagnose, Differentialdiagnose und Fehldiagnose der malignen Nierentumoren
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 319, 826-829(1967)

11. ALLEN, A. C.: The Kidney
Grune & Stratton, New York, 1962

12. ANDERS, C. J., N. H. KEMP: Cycophosphamid zur Behandlung disseminierter maligner Erkrankungen
Brit. Med. J. 2, 1516-23(1961)

13. ANDERSON, E. E., W. A. LETTNER, S. BOYARSKY: Renal Cell Carcinoma Metastatic to Great Toe
J. Bone. Joint. Surg. (Amer.) 5o, 997-7(1968)

14. ANSON, B. J., E. W. CAULDWELL: Pararenal Vascular System; Study of 425 Anatomical Specimens
Quart. Bull. Northwestern Univ. M. School 21, 32o-8(1947)

15. APITZ, K.: Die Geschwülste und Gewebsmissbildungen der Nierenrinde
Virchows Arch. path. Anat. 311, 36o-43o(1943)

16. ARCOMANO, J. O., J. C. BARNETT, J. J. BOTTONE: Spontaneous Disappearance of Pulmonary Metastases Following Nephrectomy for Hypernephroma
Amer. J. Surg. 96, 7o3(1958)

17. ARNER, O., C. BLANCK, T. v. SCHREEB: Renal Adenocarcinoma, Morphology-Grading of Malignancy-Prognosis
Acta Chir. Scand. 346, 11-51(1965)

18. ARNER, O., F. EDSMYR, T. v. SCHREEB, L. SUNDBOM: Renal Adenocarcinoma. Postoperative Radiologic Treatment
Acta Chir. Scand. 132, 377-83(1966)

19. ARNER, O., T. v. SCHREEB: Renal Adenocarcinoma. Symptoms and Signs
Acta Chir. Scand. 132, 348-55(1966)

2o. ARNER, O., T. v. SCHREEB: Renal Adenocarcinoma. Prognosis
Acta Chir. Scand. 132, 37o-6(1966)

21. ARKLESS, R.: Renal Carcinoma/ How it Metastasizes
Radiology 84, 496-5o1(1965)

22. AUVRAY, P.G. MESTDAG: Rupture spontanée d'une tumeur latente du rein
Acta Urol. Belg. 34, 549-54(1966)

23. BACIGALUPO, G.: Klinische Ergebnisse eines neuen kombinierten Verfahrens zur Behandlung bösartiger Tumoren beim Menschen
Ref. =Münch. Med. Wschr. 1o1, 2392(1959)

24. BAILY, M. K., V. H. YOUNGBLOOB: Bilateral Renal Hypernephroma
J. Urol. (Baltimore) 63, 593(1959)

25. BALOGH, F.: Die Rolle der Onkogranulozyten in der Diagnostik der urologischen Geschwülste
Urol. Int. 18, 3o8(1964)

26. BALOGH, F., Z. SZENDRÖI: Pathologie und Klinik der Nierengeschwülste
Vhdlg. Ungar. Akad. Wiss., Budapest, 196o

27. BARNETT, L. S., J. M. MORRIS: Metastases of Renal Cell Carcinoma Simultaneously to a Finger and a Toe. A Case Repor
J. Bone Joint. Surg. (Amer.) 51, 7724(1969)

28. BARTLEY, O., G. T. HULTQUIST: Spontaneous Regression of Hypernephroma
Acta Path. Microbiol. Scand. 27, 448-6o(195o)

29. BASTABLE, J. R.: Bilateral Carcinoma of the Kidneys.
Brit. J. Urol. 32, 6o(196o)

3o. BATSON, O. V.: The Function of the Vertebral Veins and their Role in the Spread of Metastases
Ann. Surg. 112, 138-49(194o)

31. BATSON, O. V.: The Vertebral Vein System as a Mechanism for Spread of Metastases
Am. J. Roentgenol. 48, 715-18 (1942)

32. BATSON, O. V.: The Role of Vertebral Veins in Metastatic Processes
Ann. Int. Med. 16, 38-45(1942)

33. BATSON, O. V.: The Vertebral Vein System
Caldwell Lecture, 1956,
Am. J. Roentgenol. 78, 195-212(1957)

34. BATTKE, H.: Maligne Nierentumoren aus diagnostischer und therapeutischer Sicht
Zbl. Chir. 9o, 1784(1965)

35. BAUER, K. H.: Das Krebsproblem
2. Auflage
Springer-Verlag, Heidelberg, 1963

36. BAUM, W.: Die Metastasierung maligner Nierentumoren
Inaug. Diss., Zürich, 1961

37. BEAHRS, O. H., R. L. GINSBERG, G. E. MILLER: Metastatic Hypernephroma of the Thyroid Gland
Proc. staff. Meet. Mayo Clin. 28, 2o5-9(1953)

38. BEARE, J. B., J. R. McDONALD: Involvement of the Renal Capsule in Surgically Removed Hypernephroma - A gross and Histopathologic Study
J. Urol. 61, 857-61(1949)

39. BEER, E.: Some aspects of Malignant Tumors of the Kidney
Surg. Gynec. Obstet, 65, 433(1937)

4o. BEGG, R. C.: Persistant Priapism due to Secondary Carcinoma in the Corpora Cavernosa
Brit. Med. J. 2, 1o(1928)

41. BEILIN, L. M.: Hypernephroma of Horseshoe Kidney
J. Int. Coll. Surg. 32, 32-37(1959)

42. BELL, E. T.: Classification of Renal Tumors with Observations on Frequency of Various Types
J. Urol. 39, 238-43(1938)

43. BELL, E. T.: Renal Diseases
Lea&Fieb. nger Comp., Philadelphia, 1946

44. BELTZ, L., P. THURN: Diagnose und Differentialdiagnose des Lymphangiogramms bei retroperitonealen Tumormetastasen
Fortschr. Roentgen. 107, 1-14(1967)

45. BENNET, W. E. J.: A Further Case of Hypernephroma Metastasing to the Thyroid
Brit. J. Urol. 64, 116-121(1952)

46. BERCKER, R., L. MAGNUS: Klinik und Strahlentherapie des Hypernephroms
Med. Welt 37, 2523-30(1968)

47. BERG, A. A.: Malignant Hypernephroma of the Kidney
Surg. Gynec. Obst. 17, 43(1913)

48. BERGENDAL, S.: To the Clinical Study and Prognosis of Tumors of the Kidney
Acta Chir. Scand. 77, 562-625(1936)

49. BERGHAUS, H., Th. SENGE, M. HEILMANN: Diagnostischer Wert der Ausscheidungsurographie, retrograden Pyelographie und Szintigraphie
Dtsch. Med. Wschr. 82, 742-745(1967)

50. BERGMANN, M., H. LIPSKY: Über Nierentumoren
Chirurg. 39, 32-36(1968)

51. BERGSTRAND zit. nach Staemmler in Kaufmann/Staemmler Lehrbuch der speziellen path. Anatomie, Bd II/1, 11./12. Auflage. de Gruyter-Verlag, Berlin 1957

52. BLACK, M. B., C. D. KING, D. R. SMITH: Double Isotope Szintigraphy for Differentiating Between Renal Cysts and Renal Tumors
J. Urol. 98, 728-34(1968)

53. BLACKWARD, C. E., G. T. MELLINGER: Cancer in a Horseshoe Kidney. A Report of Two Cases.
Arch. Surg. (Chicago)97, 616-627(1968)

54. BLOOM, H. J. G.: Hormone Treatment of Renal Tumors: Experimental and Clinical Observations
in RICHES, E. W. (ed.)= Tumors of the Kidney and Ureter
London=E. &S. LIVINGSTONE, Ltd., 1964, P. 311-338

55. BLOOM, H. J. G. : "Treatment of Renal Cell Carcinoma With Steroid Hormones: Observations with Transplanted Tumors in the Hamster and Incurable Cancer in Man"
in K i n g, J. S. Jr. (ed.): Renal Neoplasia, Boston: Little, Brown & Co., 6o5-633, 1967

56. BLOOM, H. J .G., C. E. DUKES, B. C. V. MITCHLEY: Hormone-Dependent Tumors of the Kidney - I The Estrogen-Induced Renal Tumor of the Syrian Hamster; Hormone Treatment and Possible Relationship to Carcinoma of the Kidney in Man
Brit. J. Cancer 17, 611-645(1963)

57. BLOOM, H J. G. : The Basis for Hormonal Therapy
JAMA 2o4, 6o5-613(1968)

58. BLOOM, H. J. G., C. E. DUKES, B. V. C. MITCHLEY: Hormone-Dependent Tumors of the Kidney - II Effect of Endocrine Ablation Procedures on the Transplanted Estrogen - Induced Renal Tumor of the Syrian Hamster
Brit. J. Cancer 17, 646-656(1963)

59. BLOOM, H. J. G., F. J. ROE, B. V, C. MITCHLEY: Sex Hormones and Renal Neoplasma. Inhibition of Tumor of Hamster Kidney by an Estrogen Antagonist, an Agend of Possible Therapeutic Value in Man
Cancer 2o, 2118-2224(1967)

6o. BLOOM, H. J., D. M. WALLACE: Hormones and the Kidney. Possible Therapeutic role of Testosterone in a Patient with Regression of Metastases from Renal Adenocarcinoma
Brit. Med. J., 2, 476-48o(1964)

61. BOCHKOR, B. : Zur Frage der Nierenadenome
Z. Urol. 54, 539-544(1961)

62. BOEMINGHAUS, H. : Urologie, operative Therapie, Klinik, Indikation
3. Aufl., Banaschewski-Verlag, München, 196o

63. BOETHE, A. E. : The Effect of Roentgen Therapy upon Tumors of the Kidney
Amer. J. Roentgen. 33, 529-536(1935)

64. BOIJSEN, E., J. FOLIN: Angiography in Renal Tumors
Acta Radiol. Suppl. 267(1967)

65. BORM, D. : Hypernephroides Karzinom der Niere mit Zeichen eines primären Hyperparathyreoidismus
Endokrinologie 41, 291-97(1961)

66. BOSHAMER, K. : Lehrbuch der Urologie
G. Fischer-Verlag, Stuttgart, 1963

67. BOSNIAK, M. A., D. FAEGENBURG: The Thick Wall Sign. An Important Finding in Nephrotomography
Radiology 84, 692-698(1965)

68. BÖTTIGER, L. E.: Fever of Unknown Origin. Fever in Carcinoma of the Kidney.
Acta Med. Scand. 156, 477(1957)

69. BÖTTIGER, L. E.: Studies in Renal Carcinoma. Clinical and Pathologic-Anatomical Aspects
Acta Med. Scand. 167, 6. 443-445(196o)

7o. BÖTTIGER, L. E.: Studies in Renal Carcinoma, II. Biochemical Investigations
Acta Med. Scand. 167, 6. 445-465(196o)

71. BÖTTIGER, L. E., C. BLANCK, T. v. SCHREEB: Renal Carcinoma. An Attempt to Correlate Symptoms and Findings With the Histopathologic Picture
Acta Med. Scand. 18o, 3, 329-338(1966)

72. BÖTTIGER, L. E., S. LINDSTEDT, T. v. SCHREEB: Determination of Lactic Dehydrogenase in the Urine as an Aid to the Diagnosis of Cancer of the Kidney
Acta Chir. Scand. 132, 356-61(1966)

73. BOWSHER, D. R.: Connexions of the Internal Vertebral Venous Plexus
J. Anat. 88, 583(1954)

74. BOYD, W.: The Spontaneous Regression of Cancer
Springfield, III: Charles C. Thomas Co., 1966, P. 24-27

75. BOYLAND, E.: The Induction of Renal Tumors by Feeding Lead Acetate to Rats
Brit. J. Cancer 16, 283-288(1962)

76. BRATHERON, D. G.: Tumors of the Kidneys and Suprarenals: III. The Place of Radiotherapy in the Treatment of Hypernephroma
Brit. J. Radiol. 37, 141-146(1964)

77. BRAUMANN, H., W. GEPTS, C. GOMPEL: Séquelles tardives d'une Pyélographie en Thorotrast
Acta. Clin. Belg. 21, 326-37(1966)

78. BRINKMANN, H. W., H. FLICK: Zur Behandlung der Nierentumoren
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 285, 258(1957)

79. BRINTON, L. F.: Hypernephroma: Familial Occurence in One Family
JAMA 173, 888-89o(196o)

8o. BROCKS, H., L. HEERUP, O. STORM: Bilateral Primary Renal Carcinoma: Report of a Case Treated Surgically Urol. Int. 18, 43-48(1964)

81. BROSIG, W.: 142. Operative Therapie des Nierentumors Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 319, 826-9(1967)

82. BÜCHELER, E.: Doppelseitige Nierenthorotrastose mit maligner Neubildung einer Niere Fortschr. Roentgen 1o4, 361-367(1966)

83. BÜCHNER, F.: Allgemeine Pathologie Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 1959

84. BURGE, J. P., J. B. BLALOCK: Metastatic Hypernephroma of the Thyroid Gland Amer. J. Surg. 113, 387-38o(1967)

85. BUMPUS, H. C.: The Apparent Disappearance of Pulmonary Metastasis in a Case of Hypernephroma Following Nephrectomy J. Urol. 2o, 185(1928)

86. CAHILL, G. F.: Cancer of Kidneys, Adrenals and Testes J. Amer. Med. Ass. 138, 357-362(1948)

87. CARLSON, H. E., N. F. OCKERBLAD: Unoperated Hypernephroma of Ten Years Duration Am. J. Roentgen. 45, 221-222(1941)

88. CARR, J. G.: Kidney Carcinoma of the Fowl Induced by the Reticulo-Endothelioma Virus Brit. J. Cancer 14, 77-82(196o)

89. CLASSEN, B., L. CURTIS, C. REED: Sensitive Directional Gamma-Ray Detector Nucleonics 6, 78(195o)

9o. CHAN, D. P., J. H. HO, A. W. WOO: A Report of Systemic Use of 5-Fluorouracil in the Treatment of Chinese Cancer Patients Brit. J. Cancer 18, 1o2(1964)

91. CHARTERIS, A. A.: Radiotherapy in the Treatment of Kidney Tumors Brit. J. Urol. 23, 361-363(1951)

92. CHUTE, R., L. SOUTTER: Thoraco-abdominal Nephrectomy for Large Kidney J. Urol. 61, 688(1949)

93. CHUTE, R.: Thoraco-abdominal Incision in Urologic Surgery J. Urol. (Baltimore)65, 784(1951)

94. CHYNN, K. Y., J. A. EVANS: Nephrotomography in the Differentiation of Renal Cyst from Neoplasm: A Review of 5oo Cases
J. Urol. 83, 21-24(196o)

95. CIBERT, J., A. GILLOZ, M. AGNEZNAI: L'hypernéphrome chez l'enfant
J. Urol. Néphrol. 7o, 883(1964)

96. CLAES, G.: Concerning the Relationship Between the Morphology and the Symptomatology of Hypernephroma
Urol. Int. 15, 265-279(1963)

97. COGGINS, P. R., R. G. RAVDIN, S. H. EISMAN: Clinical Pharmacology and Preliminary Evaluation of Cytoxin (Cyclophosphamide)
Cancer Chemother. Rep. 3, 9(1949)

98. COLBY, F. H.: Thoraco-abdominal Nephrectomy in the Treatment of Tumors of the Kidney
In: Tumors of the Male Genitalia and Urinary System
Vol. 7, 274, ed. by G. T. Pack and I. M. Ariel
Harper & Row, New York, 1962

99. COMAN, D. R.: Mechanisms Responsible for Origin and Distribution of Blood-borne Tumor Metastases
Review Cancer Res. 13, 397-4o4(1953)

1oo. COMAN, D. R., R. P. DELONG: Role of Vertebral Venous System in the Metastasis of Cancer to the Spinal Column; Experiments with Tumor-cell Suspensions in Rats and Rabbits
Cancer 4, 61o-618(1951)

1o1. COPE, V., M. HACKETT, M. J. RAPHAEL: Some Observations on Value of Excretion Urography in Detection of Renal Tumors
Brit. J. Urol. 37, 691-693(1965)

1o2. CORREA, R. J. Jr., B. H. STEWART, D. E. BOBLITT: Intravenous Pyelography as Screening Test in Renal Hypertension
Amer. J. Roentgen. 88, 1135-1141(1962)

1o3. CREEVY, C. D.: Pyrexia in Malignant Hypernephroma
JAMA 92, 1256(1929)

1o4. CSONTAI, A., P. MAGASI: Über Ureterstumpfrezidive bei Geschwülsten der Nierensubstanz und des Hohlsystems
Ref. Z. Urol. 6o, 515(1967)

1o5. CSONTAI, A., L. NAGY: Über die im Urogenitalsystem gleichzeitig vorkommenden Geschwülste verschiedenen Typs
Ref. Z. Urol. 57, 861(1964)

1o6. DAYAN, A. D.: Spontaneous Regression of Cancer, Letters Lancet 2, 1o28(1966)

1o7. DEUTICKE, P.: Nierentumoren Dtsch. Z. Chir. 231, 6o(195o)

1o8. DEUTICKE, P. Über Technik und Prognose der Nephrektomie beim Hypernephrom Wien. Med. Wschr. 1953, 859-86o(1953)

1o9. DICK, D. A. L., A. F. PHILLIPS: Clinical Experiences with Cyclophosphamid in Malign Diseases Canad. Med. Ass. J. 85, 974-986(1961)

11o. DIETRICHS, F. S., C. COPE, S. RIVERS, S. KRANTZ et al.: Clinical Trial with Alanine Mustard Cancer Chemother. Rep. 23, 31(1962)

111. DOMAGK, G.: Histologische Veränderungen an experimentellen und menschlichen Tumoren nach Darreichung von Zytostatika Dtsch. Med. Wschr. 81, 8o1(1956)

112. DRIESE, H., M. ROTHKOPF: Die Renovasographie, eine notwendige Untersuchungsmethode in der urologischen Röntgendiagnostik Z. Urol. 59, 5o3-518(1966)

113. DUBACH, U. L., R. REDINGER: Die Lactat-dehydrogenase Aktivität im Urin bei urologischen und med. Krankheiten Urol. Int. 17, 65(1964)

114. DUNANT, J. H., G. RUTISHAUSER: Thorotrasttumoren der Niere. Drei weitere Fälle. Schweiz. Med. Wschr. 96, 1156-116o(1966)

115. DUVALL, L. R.: The Clinical Effect of Methotrexate on Tumors Other than Acute Leukemia and Choriocarcinoma Cancer Chemother. Rep. 14, 145(1961)

116. EDDY, B. E.: Tumors produced in Hamsters by SV4o Fed. Proc. 21, 93o-935(1962)

117. EDSMAN, G.: Angionephrography and Suprarenal Angiography: A Roentgenological Study of the Normal Kidney, Expansive Renal and Suprarenal Lesions and Renal Aneurysms Acta Radiol. 5o, 155(1957)

118. EDSMAN, G.: Angiography in Malignant Renal Tumors Urol. Int. 6, 117(1958)

119. EDWARDSON, K. F. : Bilateral Primary Hypernephromata
A Report on Two Cases
Brit. J. Urol. 39, 746-752(1967)

12o. EKMAN, H. : Displacement of the Kidney Consequent Upon
Spontaneous Perirenal Haematoma
Acta Chir. Scand. 93, 531(1946)

121. ELKIN, M., C.-H. MENG, R. G. DE PARADES: Roentgenologic
Evaluation of Renal Trauma with Emphasis on Renal Angiography
Amer. J. Roentgen. 98, 1(1966)

122. EL-TORAI, I. : Emergency Nephrectomy for Hypernephroma
Causing Massive Intraperitoneal Hemorrhage
J. Urol. 8o, 297(1958)

123. EMMERMACHER, E., L. LACHHEIN: Infusionsurographie mit
Visotrast
Z. Ges. Inn. Med. 24, 81-85(1969)

124. EMMETT, J. L., S. R. LEUING, C. B. WOOLNER: Coexistence
of Renal Cyst and Tumor
Brit. J. Urol. 35, 4o3-41o(1963)

125. ERNÖHÁZI, W., H. GÖGL: Über Hypernephrommetastasen
in der Schilddrüse
Dtsch. Med. Wschr. 76, I, 795-797(1951)

126. ETTINGER, A., M. ELKIN: Value of Plain Film in Renal
Massus Lesions (Tumors and Cysts)
Radiology 62, 372-382(1954)

127. ETTINGER, A., A. H. ROBBINS: Detection of Small Renal
Tumors
Amer. J. Roentgen. 1o4, 335-342(1968)

128. EVANS, J. A., W. DUBLIER Jr., J. C. MONTEITH: Nephrotomography - A Preliminary Report
Amer. J. Roentgen. 71, 213-223(1954)

129. EVANS, J. A., A. M. HALPERN, N. FINGBY: Diagnosis of
Kidney Cancer
J. Amer. Med. Ass. 175, 2o1-3(1961)

13o. EVERSON, T. C. : Spontaneous Regression of Cancer
Ann. N. Y. Acad. Sci. 114, 721-735(1964)

131. EVERSON, T. C., W. H. COLE: Spontaneous Regression of Cancer
Philadelphia, W. B. Saunders & Co., 1966, P. 11-87

132. FAUST, D. S., L. W. BRADY, M. N. CROLL, J. L. OSTERHOLM, R. SCHAUPP: Evaluation of the Use of Regional Oxygenation Technics to Enhance the Localization or Radioisotopes in Tumors
Radiology 87, 278-29o(1966)

133. FERGUSON, D., E. HUMPHREY, J. WOLF: Preliminary Clinical Notes, 5-Fluorouracil
Cancer Chemother. Rep. 8, 153(196o)

134. FETTER, Th. R., A. J. SNYDER: Study in Renal Cell Carcinoma
Surg. Gynec. Obstet. 117, 7(1963)

135. FISCHER, W.: Die Ätiologie der Beschwülste
In: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. VI, 3, Springer-Verlag, Heidelberg, 1956

136. FISCHER, W.: Einiges über Krebsstatistiken in Deutschland und in China
Zbl. Path. 97, 493(1958)

137. FISHER, B., E. R. FISHER: Anticoagulants and Tumor Cell Lodgement
Cancer Res. 27, 1, 421-425(1967)

138. FITZGERALD, J. S., P. S. MULLINS: Clinical and Statistical Survey of Renal Tumors Encountered in Our Practice
J. Urol. 73, 777-782(1955)

139. FLOKS, R. H., M. C. KADESKY: Malignant Neoplasma of the Kidney: An Analysis of 352 Patients Followed Five Years or More
J. Urol. 79, 196-2o1(1958)

14o. FOLIN, J.: Röntgenleeraufnahmen und Urographie in der Diagnostik von Nierentumoren
Der Radiologe 31, 166-17o(1961)

141. FOOT, N. C., G. A. HUMPHREYS: The Importance of Accurate Pathologic Classification in the Prognosis of Renal Tumors
Surgery 23, 369-376(1948)

142. FOOT, N. C., G. A. HUMPHREYS, W. F. WHITMORE: Renal Tumors: Pathology and Prognosis in 295 Cases
J. Urol. 66, 19o-197(1951)

143. FOX, M.: The Effect of Caclophosphamide on Some Urinary Tract Tumors
Brit. J. Urol. 37, 399(1965)

144. FRANCIOSI, R. A., J. F. RUSSO: Renal Carcinoma Metastatic to the Pancreas Thirteen Years Following Nephrectomy
Milit. Med. 134, 2oo-2o3(1969)

145. FRICK, J., G. SPITELLER: Cholesterin und Harntrakt-erscheinungen
Z. Urol. 61, 836-838(1968)

146. FRYFOGLE, J.D., M.B. DOCKERTY, O.T. CLAGETT, J.L. EMMETT: Dark-Cell Adenocarcinoma of the Kidney
J. Urol. 6o, 221-(1948)

147. GANJI, H., B. REDFIELD, I. COHN Jr.: Traumatic Rupture of Hypernephroma
Amer. J. Surg. 116, 12o-2(1968)

148. GASPARIAN, G.J.: Die Grawitz' schen Geschwülste der Nieren
Z. Urol. Chir. 24, 84-142(1928)

149. GASSER, G., E. KOTSCHER, H. POKIESER, H. WILTSCHKE: Zur Renovasographie
Wien. Med. Wschr. 19/2o, 371-375(1969)

15o. GEIGY: Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage. Herausgeber: J.R. Geigy A.G. Pharma, Basel, 1968

151. GERHARTZ, H.: Diskussionsbemerkung zum Thema: Zytostatika und Antimetaboliten
-Vortrag Arbeitstagung der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in Nordrhein-Westfalen, 1. und 2.12.62
GBK NRW 2, 824-826(1963)

152. GIGER, K.: Sekundäre Polyglobulie bei Nierentumoren
Schweiz. Med. Wschr. 97, 1o67-1o7o(1967)

153. GILBERT, J.T.: Spontaneous Rupture of Hypernephroma Stimulating the Acute Surgical Abdomen
Am. Surgeon 26, 136(196o)

154. GILLY, G.: Angiographische Darstellung von Hypernephrom-metastasen
Fortschr. Roentgen. 1o6, 751-754(1967)

155. GLENN, J.F., L.D. HUNT: Chemotherapy of Nephrocarcinoma A Report of 2 Cases
Cancer Chemother. Rep. 27, 63(1963)

156. GLOOR, J., B. BANDI: Ergebnisse der Hypernephrombehandlung an der Urologischen Abteilung Bern
Helv. Chir. Acta 33, 416-23(1966)

157. GODBY, A.F., R.W. SONNTAG, B.J. COSENTINO: Hypernephroma with Metastasis to the Mandibular Gingiva Report of a Case
Oral Surg. 23, 696-7oo(1967)

158. GÖDDE, St.: Blutende und nicht blutende Nierentumoren
7. Tagung der Süddt. Ges. Urol. 1o./11.6.1966

159. GÖDDE, St.: Maligne epitheliale Nierenparenchymtumoren
Dtsch. Med. J. 19, 7o7-713(1968)

16o. GÖDDE, St., W. VAHLENSIECK: Nierentumoren ohne Makrohämaturie
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 321, 74(1968)

161. GOODWIN, W. E.: Regression of Hypernephroma
JAMA 2o4, 6o9-613(1968)

162. GOLDMAN, R. D., N. O. KAPLAN, TH. C. HALL: Lactic Dehydrogenase in Human Neoplastic Tissues
Cancer Res. 24, 389(1964)

163. GOLDSTEIN, A. E.: Longevity Following Nephrectomy
J. Urol. 76, 31(1956)

164. GRABSTALD, H.: The Extent of Nephrectomy for Renal Cell Cancer
JAMA 2o4, 227-229(1968)

165. GRABSTALD, H., E. AVILES: Renal Cell Cancer in the Solitary or Sole-Functioning Kidney
Cancer 22, 973-987(1968)

166. GRAMM, H.: Die Krebssterblichkeit in Japan im internationaler Vergleich
Vgl. Altersforschg. 11, 425(1958)

167. GRAVES, R. C., R. E. MABREY: Adenocarcinoma of the Kidney Recurrent After 2o Years
New Eng. J. Med. 212, 416(1935)

168. GRAWITZ, P.: Die sogenannten Lipome der Niere
Virchow's Arch. path. Anat. u. Phys. 93, 39-63(1883)

169. GREGG, D.: Tumors of the Kidneys and Suprarenals
II. Renal and Suprarenal Tumors in Adults
Brit. J. Radiol. 37, 128-141(1964)

17o. GRIFFIN, J. P., G. V. HUGHES, W. B. PEELING: A Survey of the Familial Incidence of Adenocarcinoma of the Kidney
Brit. J. Urol. 39, 63-66(1967)

171. GRIFFITHS, I. H., A. C. THACKRAY: Parenchymal Carcinoma of the Kidney
Brit. J. Urol. 21, 128-151(1949)

172. GÜTGEMANN, A.: Uratsteine bei Hypernephromen
Z. Urol. 34, 1o3(194o)

173. GÜTGEMANN, A., W. VAHLENSIECK: Über den einseitig renal bedingten Bluthochdruck
Med. Welt 13, 654(1964)

174. GÜTGEMANN, A., W. VAHLENSIECK: Therapie und Prognose des linksseitig renal bedingten Bluthochdruckes
Med. Welt 48, 2557 (1964)

175. HAEUBNER, H.D., S. PEKIN: Hypernephrom-Metastasen in Uterus und Vulva
Geburtsh. Frauenheilhunde 26, 1502-1510 (1966)

176. HADJU, S.I., A.G. THOMAS: Renal Cell Carcinoma at Autopsy
J. Urol. 97, 978-982 (1967)

177. HALLAHN, J.D.: Spontaneous Remission of Metastatic Renal Cell Adenocarcinoma
J. Urol. 81, 522 (1959)

178. HAMPERL: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Berlin, 1960

179. HANSEN, T.S.: The Prognosis of Renal Carcinoma
Urol. Int. 13, 262 (1962)

180. HARA, S., D.V. BRADKEY, H.P. BROWN: Hypernephroma in a Three-Year-Old Negro Boy
Amer. J. Dis. Child, 116, 559-62 (1968)

181. HAYNIE, P.T., H.B. STEWART, M.M. NOFAL, A.E. CARR H.W. BEIERWALTES: Diagnosis of Renal Vascular Disease and Renal Tumors by Photoscanning.
JAMA 179, 137 (1962)

182. HEDINGER, C., F. CORBAT, B. EGLOFF: Schilddrüsenmetastasen hypernephroider Nierenkarzinome
Schweiz. Med. Wochenschr. 97, 1420-1426 (1967)

183. HEESEN, H.: Zur Therapie maligner Tumoren und Hämoblastosen mit einem neuen Stickstofflostphosphamidester Endoxan)
Inaug. Diss. Düsseldorf, 1960

184. HEINZE, H.G. persönliche Mitteilung

185. HELLMER, H.: Nephrography
Acta radiol. 23, 233-254 (1942)

186. HENSCHEN, F.: Grundzüge einer historischen und geographischen Pathologie. In: Spezielle Pathologie
Springer-Verlag, Heidelberg, 1966

187. HERBST, R.: Über einen Fall von Duodenalmetastase eines Hypernephroms
Zbl. Chir. 68, 1693(1941)

188. HESSE, F.: Isolierte Hypernephrommetastasen im weiblichen Genitale
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17, 259-264(1957)

189. HIENZSCH, E.: Vor- und Nachbestrahlung bei Tumoren des Nierenparenchyms
Urologe 1, 89(1962)

190. HILL, J. M., E. LOEB: Treatment of Leukemia Lymphoma and Other Malignant Neoplasms With Vinblastine
Cancer Chemother. Rep. 15, 41(1961)

191. HILLEBRAND, H. J., R. HÖRSTENBROCK: Doppelseitige Nierencarcinome
Z. Urol. 49, 65(1956)

192. HOERNI, B., J. CHAUVERGNE, C. LAGARDE: Métastase intra-thyroidienne d'un épithélioma à cellules claires du rein
Sem. Hop. Paris 45, 112-115(1969)

193. HORNING, E. S.: Observation on Hormone Dependent Renal Tumors in the Golden Hamster
Brit. J. Cancer 1o, 678-687(1956)

194. HULTQUIST, zit. n. LJUNGGREN in
Zbl. Chir. 85, 13o(196o)

195. Illustrated Tumor Nomenklatur, publ. for the Internat. Union Against Cancer
Berlin-Heidelberg-New York= Springer, 1965

196. ISRAEL, J.: Über einige neue Erfahrungen auf dem Gebiete der Nierenchirurgie
Dtsch. Med. Wschr. 22, 345(1896)

197. ISRAEL, J.: Über Fieber bei malignen Nieren- und Nebennierengeschwülsten
Dtsch. Med. Wschr. 37, 57-62(1911)

198. JACOBS, H., M. P. RUBEN, J. LYON: Renal Cell Carcinoma Metastatic to the Mandible and Gingiva
Oral. Surg. 22, 649-653(1966)

199. JENSSEN, E.: A Metastatic Hypernephroma to the Pancreas
Acta Chir. Scand. 1o4, 177-18o(1952)

2oo. JENKINS, G. D. : Regression of Pulmonary Metastasis Following Nephrectomy For Hypernephroma = Eight Year Follow Up
J. Urol. 82, 37-4o(1959)

2o1. JENKINS, G. D. : Final Report: Regression of Pulmonary Metastasis Following Nephrectomy for Hypernephroma = Thirteen Year Follow Up
J. Urol. 94, 99-1oo(1965)

2o2. JENSCH, L. : Zytotoxische Schädigungen der ableitenden Harnwege und Niere durch Lost Derivate
Z. Urol. 58, 111(1956)

2o3. KAUFMAN, J. J. : Reasons for Nephrectomy, Palliative and Curative
JAMA 2o4, 6o7-8(1968)

2o4. KAUFMAN, J. J., B. T. CHAFFEY, W. E. GOODWIN: Renal Carcinoma in the Solitary Kidney. Report of Six Cases
Brit. J. Urol. 6o, I, 12(1968)

2o5. KAUFMAN, J. J., M. D. MIMS: "Tumors of the Kidney" in: Current Problems in Surgery
Chicago Year Book Medical Publishers, Inc., 1966, P. 1-44

2o6. KESSE-ELIAS, M., E. GYFTAKI, M. MAURI-KAKIS, J. SFONTOURIS, D. BINOPOULOS: Clinical Value of Liver and Renal Scanning in Oncology
Nuclearmedizin VIII, 1, 35 - 45(1969)

2o7. KESSEL, L. : Spontaneous Disappearance of Bilateral Pulmonary Metastases
JAMA 169, 1737(1959)

2o8. KETTNER, W. : Über einen seltenen Fall von Spätmetastasierung bei Hypernephroidem Karzinom
Z. Ärztl. Fortbild. (Jena)62, 444-447(1968)

2o9. KHORSAND, D. : Carcinoma Within Solitary Renal Cysts
J. Urol. 93, 44o-444(1965)

21o. KIRCHHOFF, H., R. H. RIDGON: Cancer in White And Negro
South. Med. J. 49, 834(1946)

211. KIRKMAN, H. : Estrogen-Induced Tumors of the Kidney in the Syrian Hamsters
Nat. Cancer Inst. Monogr. 1, 1-139(1959)

212. KLIMPEL, K. : Multiple endokrine Erscheinungen bei einem renalen Hypernephrom, die nach Nephrektomie schwanden
Z. Urol. 47, 618-633(1954)

213. KLIMPEL, K.: Spontanheilung eines Hypernephroms nach Nephrektomie durch mehrfache Ausscheidung von Geschwulstgewebe durch den Darmkanal
Z. Urol. 54, 7o5-72o(1961)

214. KLOSTERHALFEN, H.: Thorako-abdominale Nephrektomie bei grossen Nierentumoren (Zur Frage d. primären Venenligatur)
Urologe 7, 146-148(1968)

215. KLOTZ, P. G.: Hypernephroma in a Solitary Kidney Treated by Partial Nephrectomy = A Case Report
J. Urol. 84, 456-495(196o)

216. KNEISE, O., K. L. SCHOBER: Die Röntgenuntersuchung der Harnorgane
6. Aufl., G. Thieme-Verlag, Leipzig, 1963

217. KÖHLER, H., W. WEINER: Die Bedeutung des Testes auf C-reaktives Protein bei der Differentialdiagnose Cystenniere-Hypernephrom
Z. Urol. 53, 711(196o)

218. KÖHRER, F.: Hypernephrom
Krebsarzt(Wien)11, 3o9(1956)

219. KOLLE, P.: Fehldeutungen Nierenangiographischer Befunde
Münch. Med. Wschr. 1o9, II, 1455-1461(1967)

22o. KOLLWITZ, A.-A., H. KRACHT: Diagnostik und Behandlung des hypernephroiden Nierenkarzinoms
Z. Ärztl. Fortbild. 54, 2o5-217(1965)

221. KRADJIAN, R. M., J. L. BENNINGTON: Renal Carcinoma Recurrent, 31 Years after Nephrectomy
Arch. Surg. 9o, 192-195(1965)

222. KOULUMIES, M., A. SALLINEN: Gesichtspunkte zur Behandlung des Hypernephroms
Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 55, 4o-45(1966)

223. KROPP, K. A., J. T. GRAYHACK, R. M. WENDEL, D. S. DAHL: Morbidity and Mortality of Renal Exploration for Cyst
Surg. Gynec. Obst. 125, 8o3-8o6(1967)

224. KÜHBÖCK, J., G. MANNHEIMER, H. PIETSCHMANN: Zytostatische Therapie von Hämoblastosen und Malignomen mit einem Methylhydrazinderivat
Wien. Klin. Wschr. 78, 841-844(1966)

225. KÜHBÖCK, J., E. REIMER, T. STOIBERT: Die Behandlung maligner Hämoblastosen mit Endoxan
Arzneim.-Forsch. 11, 196-199(1961)

226. KUTTIG, H., A. HAMZEI: Die bösartigen Nieren- und Nierenbeckengeschwülste. Klinische Beobachtungen und Behandlungsergebnisse nach Telekobalttherapie
Strahlentherapie 124, 161-179(1964)

227. KUTTIG, H., F. ZUNTER: Erfahrungen und Behandlungsergebnisse nach konventioneller Röntgen- und Kobalt-6o-Teletherapie bösartiger Nieren- und Nierenbeckengeschwülste
Strahlentherapie 136, 138-41(1968)

228. LANG, E. K.: The Differential Diagnosis of Renal Cysts and Tumors. Cyst Puncture, Aspiration and Analysis of Cyst Content for Fat as Diagnostic Criteria for Renal Cysts
Radiology 87, 883-888(1966)

229. LANGE, G.: Hypernephrommetastasen in der Schilddrüse
Münch. Med. Wschr. 1o2, 2152-2154(196o)

23o. LARGIADÈR, F.: Morphologie, Histogenese und Klassifikation der Nierentumoren
Urol. Int. 6, 273(1958)

231. LASSEN, U. V., U. SAGILD: Salt-Losing Syndrome Due to Unilateral Renal Disease (Hypernephroma)
Acta Med. Scand. 168, 65-7o(196o)

232. LENNERT, K. A., G. SCHWEMMER: Kasuistischer Beitrag zur renalen Polyzythämie
Z. Urol. 57, 81(1964)

233. LEVANT, B., B. J. FELDMAN: Traumatic Rupture of Wilms' Tumor
J. Urol. 67, 629(1952)

234. LEVITT, W. M.: Radiation Nephritis
Brit. J. Urol. 29, 381(1957)

235. LINDBLOM, K.: Diagnostic Kidney Puncture in Cysts and Tumors
Amer. J. Roentgen. 68, 2o9-215(1952)

236. LINDHEIMER, W.: Die Infusionsurographie als Methode zur Verbesserung der Darstellung der Nieren und ableitenden Harnwege
Med. Klin. 63, 611-615(1968)

237. LINDVALL, N.: Pharmakoangiographie bei Nierencarcinom und Nierenbeckentumor
Urologe 6, 126-133(1967)

238. LISNELL, A.: Das verschiedenartige Symptomenbild bei Hypernephrom in der chirurgischen und medizinischen Klinik. Studien an einem Sektionsmaterial
Z. Urol. 54, 545-55o(1961)

239. LJUNGGREN, E.: Spontanes Verschwinden von Lungenmetastasen bei Nierentumoren
83. Tagung der Vereinigung Nordwestdeutsch. Chirurgen am 5./6.6.1959 in Göteborg.
Ref. =Zbl. Chir. 85, 13o(196o)

24o. LJUNGGREN, E.: Endokrinologische Gesichtspunkte bei Nierentumoren (Kongressbericht der Arbeitsgemeinschaft der Urologen in der DDR zur 7. Wissenschaftlichen Tagung in Kuhlungsborn). Oktober 1965.

241. LJUNGGREN, E., S. HOLM, B. KARTH, R. POMPEIUS: Some Aspects of Renal Tumors With Special Reference to Spontaneous Regression
J. Urol. 82, 553(1959)

242. LÖFGREN, F.: Renal Tumor Non Demonstrable by Urography, But Shown by Renal Angriography
Acta radiol. 42, 3oo-3o4(1954)

243. LÖHR, E., P. MELLIN, TH. GÖBBELER: Über die Grenzen der angiographischen Diagnostik parenchymatöser Nierentumoren
Fortschr. Roentgen. 1o9, 695-7o1(1968)

244. LUBARSCH, O.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie
Band VI, Springer-Verlag, Berlin(1925)

245. LUCKÉ, B.: Kidney Carcinoma in the Leopard Frog: A Virus Tumor
Ann. N. Y. Acad. Sci. 54, 1o93-11o9(1952)

246. LUCKÉ, B., H. G. SCHLUMBERGER: "Tumors of the Kidney Renal Pelvis and Ureter" in: Atlas of Tumor Pathology, Washington, D. C. Armed Forces Institute of Pathology, Fasc. 3o Sect. 7(1957), p. 43

247. MADSEN, P. O.: Nephrozystographie in der Differentialdiagnose zwischen Tumor und Cyste
Z. Urol. 59, 1-6(1966)

248. MANGANARO, J. A., J. L. CABEZON: Spontaneous Kidney Rupture Caused by Papillary Cyst Adenomata and Clear Cell Renal Carcinoma
Int. J. Surg. 45, 528(1966)

249. MARKEWITZ, M., D. A. TAYLOR, R. J. VEENE: Spontaneous Regression of Pulmonary Metastasis Following Palliative Nephrectomy. A Case Report.
Cancer 2o, 1147-1154(1967)

25o. MARKULLA, H., S. J. VIIKARI: Hypernephroma. A Clinical Study of 45 Surgically Treated Cases
Annals chir. et gyn. Fenn. 5o, 414 -422(1961)

251. MARTZLOFF, K. H., CH. H. MANLOVE: Vaginal and Ovarian Metastases from Hypernephroma. Report of a Case and Review of Literature
Surgery 88, 145-154(1949)

252. MASSON, P.: Tumeurs humains
Libr. Maloine

253. MATHEWS, V. S., H. KIRKMAN, R. L. BACON: Kidney Damage in the Golden Hamster Following Administration of Diethylstilbestrol and Sesame Oil
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 195-196(1947)

254. MAURER, H.-J., C. WINKLER: Röntgenologisch-nuklearmedizinische Diagnostik der Nierentumoren
Radiobiologia Radiotherapia 9, 543-551(1968)

255. MAYOR, G.: Der Wert der angiographischen Untersuchung für die Diagnostik von Nierentumoren
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 319, 83o-1(1967)

256. McCAGUE, E. J.: Fever as Initial Symptom of Nephroid Tumor of the Kidney
Arch. Surg. 41, 385-392(194o)

257. McCLANAHAN, C. W., L. J. BONANN: Signal Skeletal Metastases from Renal Carcinoma. A Report of Three Cases With Special Roentgen Features
Amer. J. Roentgen. 7o, 387-4oo(1953)

258. McDONALD, J. H., M. J. FLANAGAN: The Partial Nephrectomy for Hypernephroma Occuring in a Solitary Kidney
J. Urol. 98, 314-7(1967)

259. McDONALD, J. H., J. T. PRIESTLEY: Malignant Tumors of the Kidney. Surgical and Prognostic Significance of Tumor Thrombosis of the Renal Vein
Surg. Gynec. Obst. 77, 295-3o6(1943)

26o. McLENNAN, N. K.: Vaginal Metastases from Hypernephroma
Canad. Med. Assoc. J. 68, 59-6o(1953)

261. MELICOW, M. M.: Classification of Renal Neoplasms. Clinical and Pathological Study Based on [illegible] Cases
J. Urol. 51, 333-381(1944)

[illegible] MELICOW, M. M., M. MEYER, A. C. USON: Urologic Symptoms in Patients with Renal Cancer
JAMA 172, 146-151(196o)

263. MESSMER, E.: Über febrile Verlaufsformen des Hypernephroms
Z. klin. Med. 151, 220-225(1954)

264. MESSMER, R., W. SINNER: Der vertebrale Metastasierungstyp
Dtsch. Med. Wschr. 91, 2061-2066(1966)

265. MEYER, P. C.: A Statistical and Histological Survey of Metastatic Carcinoma in the Skeleton
Brit. J. Cancer 11, 509-518(1957)

266. MIDDLETON, R. G.: Surgery for Metastatic Renal Carcinoma
J. Urol. 97, 973-977(1967)

267. MIKULSKA, Z. B., C. SMITH, P. ALEXANDER: Evidence for a Immunological Reaction of the Host Directed Against its Own Actively Growing Primary Tumor
J. Nat. Cancer Inst. 36, 29-35(1966)

268. MILLER, J. B., J. J. KAUFMAN: Spontaneous Rupture of the Kidney by Tumor
Brit. J. Urol. 36, 137(1964)

269. MIMS, M. M.: A 10-Year-Evaluation of Nephrectomy for Extensive Renal Cell Carcinoma
J. Urol. 95, 10-15(1966)

270. Minutes from Meeting of Committee on TNM (Tumor, Node, Metastasis) Classification,
International Union against Cancer (UICC). London, July, 1967

271. MIYAGAWA, M.: Spontaneous Disappearance of Pulmonary Metastasis, Following Nephrectomy for Hypernephroma. Report of a Case.
Acta Urol. Jap. 9, 315-320 mit engl. Zusammenfassung (1963)

272. MOERTEL, C. G.: M. B. JOCKERTY, A. H. BAGGENSTOSS: Multiple Primary Malignant Neoplasms
Cancer 14, 221-48(1961)

273. MONCKE, C., P. PETRIDES: Zur Frage der Beeinflussung des Properdinspiegels im Blut durch zytostatische Tumortherapie
Mitt. Dienst GBK, NRW 2, 122-130(1961)

274. MOORE, G. E., J. A. D. PAOLO, T. KONDO: The Chemotherapeutic Effects and Complications of ActinomycinD in Patients With Advanced Cancer
Cancer 11, 1205(1958)

275. MORRIS, J.G., G.J. COOREY, R.DICK, W.A. EVANS, N. SIMANANDA, B.S.PEARSON, J.T. LOEWENTHAL, C.R.B.BLACKBURN, J.McRAE: The Diagnosis of Renal Tumors by Radioisotope Scanning
J. Urol. 97, 4o(1967)

276. MORTENSEN, H.: Transthoracic Nephrectomy
J. Urol. 6o, 855(1948)

277. MOSTOFI, F.K.: "Pathology and Spread of Renal Cell Carcinoma" in: King, J.S. Jr. (ed.): Renal Neoplasia
Boston, Little, Brown & Co., 1967, p.45-85

278. MÜLLER-STAUFENBIEL, H.: Der diagnostische Wert der Cavographie und Phlebographie der Venae iliacae
Med. Welt 1, 727-729(1967)

279. MURPHY, W.: Radiation Therapy
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1959

28o. MURPHY, G.P., R.H. FISHBEIN: Clinical Manifestations and Cytology of Hypernephromas
J. Urol. 85, 483(1961)

281. MURPHY, G.P., F.K. MOSTOFI: The Significance of Cytoplasmic Granularity in the Prognosis of Renal Cancer
J. Urol. 94, 48-54(1965)

282. MYHRE, K., J. FJAERLI: Treatment of Malignant Tumors With 5-Fluorouracil in 8o Patients
Acta Radiol. 2, 129(1964)

283. NAGAMATSU, G.: Dorso-Lumbar Approach to the Kidney and Adrenal With Osteoplastic Flap
J. Urol. 63, 569(195o)

284. NERDRUM, T.A.: Vaginal Metastasis of Hypernephroma. Report of Three Cases
Acta Obstet. Gynec. Scand. 45, 515-524(1966)

285. NG, E., S.R. ROSSINGER, G.W. REIMER: Renal Puncture. A Neglected Aid in the Diagnosis of Renal Masses
Calif. Med. 1o4, 1o2-1o5(1966)

286. NICOLICH, G.: Über beidseitige Nierengeschwülste
Z. Urol. 23, 477(1929)

287. NOBLE, R.L.: Some Aspects of Cancer Hormone Relationships
Canad. Med. Assoc. J. 73, 654-662(1955)

288. NORBERG, P. B.: Traumatic and Nontraumatic Rupture of Renal Tumor. Report of Three Cases
Acta Chir. Scand. 132, 384-389(1966)

289. NOURSE, M. H., D. A. YURDIN: Renal Cell Carcinoma in Children
J. Urol. 82, 21(1959)

29o. NYSTRÖM, T. G.: Rupture of Kidney Tumors and Hydronephroses
Acta Chir. Scand. 93, 513(1946)

291. OCHSNER, M. G.: Renal Cell Carcinoma - Five-Year-Follow-Up Study of 7o Cases
J. Urol. 93, 361-363(1965)

292. ÖDMAN, P.: Percutaneous Selective Angiography of the Main Branches of the Aorta (Preliminary Report)
Acta radiol. 45, 1-14(1956)

293. OKITA, K., T. JOSEN: Double Primary Malignant Tumor Carcinoma of the Uterine Cervix and Renal Carcinoma in the Same Patients. Report of Two Cases
Acta Urol. Jap. 15, 42-51 mit engl. Zusammenfassung(1969)

294. OLSSON, O.: Zur Röntgendiagnostik der Nierentumoren
Radiologe I, 163-165(1961)

295. OLSSON, O.: "Röntgendiagnostik der Nieren und ableitenden Harnwege" in: Handbuch der Urologie, Bd. V, Teil 1
Springer-Verlag, Berlin, 1962

296. OURY, M.: Cancer du rein. Signes et diagnostik
Presse Méd. 72, 675-678(1964)

297. OVERBECK, L.: Hypernephrommetastasen in der Vagina und Vulva
Z. Geburtsh. 15o, 121-45(1958)

298. PAPANICULAOU, G. N.: New Procedure for Staining Vaginal Smears
Science 95, 438(1942)

299. PAUL, D.: Zur Prognose der bösartigen Nierengeschwülste unter besonderer Berücksichtigung der Anamnesedauer
Z. Urol. 6o, 459-464(1967)

3oo. PAYAN, H., T. MASSELOT, R. MASSELOT: Un cas de métastase thyroidienne de tumeur de Grawitz
Presse Méd. 75, 13o7-13o8(1967)

3o1. PETCOVIC, S. D.: An Anatomical Classification of Renal Tumors in the Adults as a Basis for Prognosis
J. Urol. 81, 618-623(1959)

3o2. POYER, J., A. MOJZIS, J. TOVAREK: Activité enzymatique de l'urine en cours des nephropathies
Rev. France Etude Clin. Biol. 5, 919(196o)

3o3. POTAMPA, P. B.: A Discussion of Renal Tumor: Report of Five Year Care Following Removal of Bilateral Pulmonary Metastases
J. Urol. 85, 488(1961)

3o4. POTESHAN, N. L.: Metastatic Tumor to the Small Bowel, Three Cases, Simulating Primary Malignant Tumors
Amer. J. Roentgen. 99, 122-126(1967)

3o5. PRENTISS, R. J.: Hypernephroma-Disappearance of Metastasis after Nephrectomy
Calif. Med. 97, 235-236(1962)

3o6. PRIESTLEY, J. T.: Survival Following the Removal of Malignant Renal Neoplasms
JAMA 113, 9o2(1939)

3o7. PRIESTLEY, J. T., G. B. LOGAN: Hypernephroma in Children. Report of Two Cases
J. Urol. 7o, 152-158(1953)

3o8. PUCCHETTI, V.: Regressione spontanea di metastasi polmonari da ipernefroma
Chir. Ital. 18, 1o17-1o26(1966)

3o9. PYTEL, A.: Über die Bedeutung der pyelorenalen Refluxe bei der Metastasierung der Nierentumoren
Z. Urol. 53, 133-143(196o)

31o. QUIROGA, F. G., M. EGHRARI, D. F. CASTEN: Carcinoma of the Kidney Presenting With Primary Multiple Skin Metastases
Int. Surg. 49, 49o-493(1966)

311. RAGY, I., A. ATALA: Hypertension as the C[illegible] Manifestation of a Hypernephroma (A Case Report)
J. Egypt. Med. Ass. 49, 56o-565(1966)

[illegible], RAMKISSOON, R. A., N. O. CAMBERLAIN, F[illegible], BAKER, E. R. JENNINGS: Diagnostic Significance of [illegible]nary Lactic Dehydrogenase
J. Urol. 91, 6o3(1964)

[illegible], RAVICH, L., P. H. LERMAN, S. BATES: Tw[illegible]rimary Clear Cell Carcinomas in the Same Kidney: A Ca[illegible]leport
J. Urol. 92, 267-269(1964)

[illegible], REBOUL, J., F. BALLAL[illegible] G. DELORM[illegible], TAVERNIER, M. GEIN[illegible]RE: Association radiothérapie pr[illegible]ératoire et chirurgi[illegible]ans le traitement du cancer pri[illegible] du rein de l'adults
Ann. Radiol. 5, 283(1962)

315. REITAN, H.: Prinzipien und Erfahrungen betreffend die Urographie
Acta radiol. 18, 578-593(1937)

316. RICHES, E. W., Factor in the Prognosis of Carcinoma of the Kidney
J. Urol. 79, 190-195(1958)

317. RICHES, E. W.: "Analysis of Patients with Adenocarcinoma in a Personal Series" in: Tumors of the Kidney and Ureter
E. W. Riches (ed.), London - E. &S. Livingstone, Ltd., 1964, p. 357-368

318. RICHES, E. W.: "Tumors of Kidney and Ureter"
in: Handbuch der Urologie, Bd. X/1, Springer-Verlag, Heidelberg, 1967

319. RICHES, E. W.: The Place of Irradiation
JAMA 204, 230(1968)

320. RICHES, E. W., J. H. GRIFFITH, A. C. THACKRAY: New Groth of Kidney and Ureter
Brit. J. Urol. 23, 297-356(1951)

321. RIGGINS, R. S., B. M. BRENNER, U. E. GILBERT: Elevated Levels of Lactic Dehydrogenase, Glutamicoxalacetic Transaminase and Catalase in Infected Urine
Amer. J. Med. Sci. 245, 31(1963)

322. RIGGINS, R. S., W. S. KISER: A Study of Lactic Dehydrogenase in Urine and Serum of Patients with Urinary Tract Disease
J. Urol. 90, 594(1963)

323. RINGLEB, D., K. ROMMEL: Zur radiologischen Klinik der Nierengeschwülste Erwachsener
Strahlentherapie 121, 323-348(1963)

324. RIOPELLE, J. L.: The Nature and Origin of the so-called True Kidney Hypernephromas
Cancer 4, 789-802(1951)

325. ROBERTSON, P. W., A. KLIDJIAN, L. K. HARDING: Hypertension Due to a Renin-Secreting Renal Tumor
Amer. J. Med. 43, 963-976(1967)

326. ROBSON, C. J.: Radical Nephrectomy for Renal Carcinoma
J. Urol. 89, 37-42(1963)

327. ROCKITANSKY zit. nach GASPARIAN in
Z. Urol. Chir. 24, 112(1928)

328. ROCKSTROH, H., K. HASSELBACHER, F. BARTH: Die Kombinationsbehandlung Krebskranker in der Chirurgie
Brun's Beitr. klin. Chir. 199, 355-364(1959)

329. ROE, F. J. C.: Cancer of the Urogenital Tract = Kidney Etiology and Pathogenesis
JAMA 2o4, 6o4(1968)

33o. RODECK, G., M. HETTLER: Die Bedeutung der Nierenangiographie für die Beurteilung der raumfordernden Nierenerkrankungen
Brun's Beitr. klin. Chir. 213, 162(1966)

331. ROSALKI, S. G., J. H. WILKINSON: Urinary Lactic Dehydrogenase in Renal Disease
Lancet 2, 327(1959)

332. ROSENTHALL, L.: Radionuclide Diagnostic of Malignant Tumors of the Kidney
Amer. J. Roentgen. 1o1, 662(1967)

333. ROSOF, B. M., R. RUBIN: Metastasis from Hypernephroma Twenty Years after Nephrectomy
JAMA 173, 896(196o)

334. ROTHAUGE, C. F.: Cytostatika bei Nieren-, Blasen- und Hodentumoren
Urologe 1, 117-12o(1962)

335. ROTHAUGE, C. F., R. VOSS: 145 Nierenteilresektionen bei malignen Tumoren in Solitärnieren
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 319, 845-848(1967)

336. ROYCE, K. R., A. R. TORMEY: Malignant Tumors of the Renal Parenchyma in Adults
J. Urol. 74, 23(1955)

337. RUBIN, P.: Cancer of the Urogenital Tract = Kidney. Locally Advanced and Metastatic Renal Adenocarcinoma
JAMA 2o4, 6o3(1968)

338. RUBIN, P.: Comment: Are Metastases Curable?
JAMA 2o4, 612(1968)

339. RUMMELHARDT, S.: Gleichzeitiges Auftreten eines beidseitigen Hypernephroms
Z. Urol. 46, 658(1953)

34o. SAITO, T., A. HIRANO: Eleven Cases of Occult Hypernephroma
Jap. J. Urol. 58, 227 mit engl. Zusammenfassung(1967)

341. SAMELLAS, W.: Adenocarcinoma of the Kidney = A 1o Year Apparent Cure Following the Resection of Solitary Pulmonary Metastases
J. Urol. 9o, 25o-252(1963)

342. SAPHIR, O.: The Fate of Carcinoma Emboli in the Lung
Amer. J. Path. 23, 245-254(1947)

343. SCHAFFHAUSEN, F.: Beitrag zur Pathologie atypischer Grawitz-Geschwülste
Z. Krebsforschg. 28, 131(1929)

344. SCHAIRER, G.: Die blutende Niere aus pathologisch-anatomischer Sicht. Bericht der 17. Tagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie in Ulm/Donau am 1o./11. Juni 1966
Z. Urol. 59, 835(1966)

345. SCHEER, K. E.: Radioisotope in der Tumordiagnostik
Dtsch. Med. J. 17, 685-69o(1966)

346. SCHENCKER, B.: Drip Infusion Pyelography, Indications and Applications in Urologic Roentgen Diagnosis
Radiology 83, 12-21(1964)

347. SCHERER, E.: Die Strahlentherapie der Tumoren der Nieren und ableitenden Harnwege
Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 319, 841-44(1967)

348. SCHINZ, H. R., E. UEHLINGER: Das Hypernephrom und seine Knochenmetastasierung
Acta Radiol. 14, 56(1933)

349. SCHMIEDT, E.: Zur Technik der Infusions-Urographie
Urologe 5, 113-117(1966)

35o. SCHMITZ, W.: Zur Klinik und Therapie der Nierengeschwülste
Urologe 6, 139-145(1967)

351. SCHREIBER, M. H., E. van RHEA: Resectability of Carcinoma of the Kidney
Amer. J. Roentgen. 1o4, 343-349(1968)

352. SCHREYER, H.: M. BERGMANN, H. LIPSKY: Zur postoperativen Bestrahlung der Hypernephrome
Strahlentherapie 134, 175-18o(1967)

353. SCHRÖDER, H., M. KEMPTER: Neurologische Symptome bei Malignomen der Nieren und des Retroperitoneums
Zbl. Chir. 93, 842-846(1968)

354. SELDINGER, S. T.: Catheter Replacement of the Needle in Percutaneous Arteriography = A New Technique
Acta radiol. 39, 368-376(1953)

355. SENDEL, A., G. SCHWANDER: Die intravenöse Nephropyelographie in der Urologischen Praxis
Z. Urol. 58, 323-333(1965)

356. SHAW, R. E.: Spontaneous Rupture of the Kidney
Brit. J. Surg. 45, 68(1957-58)

357. SCHNIDER, B. T., G. L. GOLD, T. HALL, M. DEDERICK et al.: Preliminary Studies with Cyclophosphamide
Cancer Chemother. Rep. 8, 1o6(196o)

358. SILVERBERG, S. G., R. H. EVANS, A. L. KOEHLER: Clinical and Pathologic Features of Initial Metastatic Presentations of Renal Cell Carcinoma
Cancer 23, 1126-32(1969)

359. SIGEL, A.: Maskierte Nierentumoren
Urologe 4, 86-93(1965)

36o. SLOANE, J. A., C. B. SIMPSON: Renal-Cell Carcinoma in Children. Report of Two Cases
Texas Rep. Biol. Med. 26, 629-636(1968)

361. SMITH, D. R.: Allgemeine Urologie
Urban & Schwarzenberg-Verlag, München, 1968

362. SOUTHWOOD, W. F., V. F. MARSHALL: A Clinical Evaluation of Nephrotomographie
Brit. J. Urol. 3o, 127-141(1958)

363. SPERBER, M.: Malignant Renal Lesions and Erythrocytosis
Brit. Med. J. 1, 51(1969)

364. STACKPOLE, R. H.: Treatment of Carcinoma in a Solitary Kidney: Case Report and Review of the Literature
J. Urol. 93, 353-36o(1965)

365. STAEHLER, W.: Die urographische Diagnostik der Nierentumoren
Brun's Beitr. 164, 513(1936)

366. STAEHLER, W.: Klinik und Praxis der Urologie
Band I
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964

367. STAEMMLER, M.: "Die Harnorgane" in: K[illegible]mann/Staemmler, Lehrbuch der speziellen pathologischen A[illegible]omie, Bd. II/1, 11./12. Auflage, de Gruyter-Verlag, Berlin, 1957

368. STAPOR, K.: Hypernephrommetastase in [illegible] gegenseitige Nierenbecken
Z. Urol. 6o, 99-1o1(1967)

369. STARR, A., G. M. MILLER: Solitary Jejunal Metastasis Twenty Years After Removal of a Renal-Cell Carcinoma New Engl. J. Med. 246, 25o(1952)

37o. Statistisches Bundesamt - Statistik der Bundesrepublik Deutschland
Gesundheitswesen. Stuttgart = Kohlhammer, 1959

371. STEWART, H. B., P. T. HAYNIE, M. M. NOFAL, A. E. CARR: Role of Scintillation Scanning in Renal Disease
J. Urol. 84, 519(1962)

372. STÖRTEBECKER, T. P.: Metastatic Hypernephroma of the Brain from a Neurosurgical Point of View.
A Report of 19 Cases
J. Neurosurg. 8, 185-197(1951)

373. STRAUCH, M., H. NOLTENIUS: Entstehung eines chronischen Cor pulmonale infolge intravasaler Metastasierung eines hypernephroiden Nierencarcinoms
Zbl. Allg. Path. 111, 378-84(1968)

374. STROHMENGER, P.: C-reaktives Protein zum Hypernephrom-Nachweis?
Z. Urol. 58, 621-626(1965)

375. SUPPAN, A.: Zytostatische Behandlung der malignen Neubildungen des Urogenitalsystems
Fortschr. Med. 79, II, 331-333(1961)

376. SVÁB, J.: Zwei seltene Fälle von Nierengeschwülsten
Z. Urol. 49, 241(1956)

377. SWART, B.: Die zonographische Darstellung der Nieren- und Gallenwege
Radiologe 6, 177-182(1966)

378. TAKÁTS, L. J., Z. CSÁPO: Death from Renal Carcinoma 37 Years after its Original Recognition
Cancer 19, 1172-1176(1966)

379. TALLEY, R. W., E. L. MOORHEAD, W. G. TUCKER, E. L. SAN DIEGO, M. J. BRENNAN: Treatment of Metastatic Hypernephroma
JAMA 2o7, 322-328(1969)

38o. TANDON, P. L., M. KUMAR, M. A. HAFEEZ: Metastasis from Renal-Cell Carcinoma Twenty Years after Nephrectomy
Brit. J. Urol. 35, 3o(1963)

381. THACKRAY, A. C.: "Pathology and Spread of the Renal Adenocarcinoma" in: Tumors of the Kidney and Ureter
E. W. Riches (ed.), London, E. &S. Livingstone, Ltd., 1964, p. 72-86

382. THOMSON, W. H., A. B. A. KARAT: Hypercalcaemia Associated with Adenocarcinoma of Kidney without Demonstrable Bone Lesions
Brit. Med. J. 2, 745-746(1966)

383. THROCKMORTON, M. A.: Prognosis in Hypernephroma: Review of the Literature and Report of 42 Cases
J. Urol. 73, 773-776(1955)

384. TRUSS, F.: in Rundgespräch, Leitg. Prof. Dr. W. Lutzeyer Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 319, 826-829(1967)

385. TUCHSCHMID, D.: Quelques cas d'hypernéphromes se manifestant cliniquement par des métastases rares
Helvet. Chir. Acta 32, 498(1965)

386. ÜBELHÖR, R.: Nierengeschwülste
Wien. Klin. Wschr. 79, 261(1967)

387. USON, A. C., M. M. MELICOW, J. K. LATTIMER: Is Renal Arteriography(Aortography) a Reliable Test in the Differential Diagnosis between Kidney Cysts and Neoplasms?
J. Urol. 89, 554-559(1963)

388. VAHLENSIECK, W.: Hochdruck bei einseitigen Nierenerkrankungen
9. Tagung Nordrhein-Westf. Ges. U rol., Bielefeld, 6. Apr. 1963
Sib. Z. Urol. 56, 454(1963)

389. VAHLENSIECK, W., K. H. van de WEYER: Zur Differentialdiagnostik retroperitonealer Geschwülste
Münch. Med. Wschr. 1o2, 783(196o)

39o. VOGLER, E., R. HERBST: Angiographie der Nieren
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1958

391. VOÛTE, C.: Die diagnostische Früherfassung des Hypernephroms unter besonderer Berücksichtigung des protrahierten status febrilis
Helv. med. Acta 28, 251-269(1961)

392. WACKER, W. E. C., L. E. DORFMAN: Urinary Lactic Dehydrogenase Activity: I. Screening Method for Detection of Cancer of Kidneys and Bladder
JAMA 181, 972-978(1962)

393. WALD, A. M.: Nephrography During Routine Excretory Urography
J. Urol. 75, 572-577(1956)

394. WALTER, C. W., D. R. GILLESPIE: Metastatic Hypernephroma of Fifty Years' Duration
Minn. Med. 43, 123(196o)

395. WALTHER, H. E.: Krebsmetastasen
Schwabe-Verlag, Basel. 1948

396. WANDSCHNEIDER, G.: Zur Frage des Hypernephroms
Zbl. Chir. 9o, 2225-2229(1965)

397. WARREN, S., O. GATES: Multiple Primary Malignant Tumors; Survey of Literature and Statistical Study
Amer. J. Cancer 16, 1358-1414(1932)

398. WATERS, C. A., L. G. LEWIS, W. A. FRONTZ: Radiation Therapy of Renal Cortical Neoplasms with Special Reference to Preoperative Irradiation
Southern Med. J. 27, 29o-299(1934)

399. WATSON, R. C., R. J. FLEMING, J. E. EVANS: Arteriography in the Diagnosis of Renal Carcinoma
Radiology 91, 888-897(1968)

4oo. WEBER, H. F. J.: Das Hypernephrom
Z. Urol. 55, 631-638(1962)

4o1. WEBER, H. F. J.: Festvortrag: Das Hypernephrom. Rückschau und Ausblick.
1. Österreichische Urologentagung in Linz
Sib. Z. Urol. 57, 79-8o(1964)

4o2. de WEERD, J. H.: Hypernephroma Associated with Polycythemia
J. Urol. 82, 29-36(1959)

4o3. WEHLING, H., H. -H. WENDENBURG, P. HAUK: Klinik und Röntgenologie der Nierentumoren
Med. Welt 52, 3163-3167(1967)

4o4. WEISMAN, E. B., J. E. HARDISON, J. BRICKERBURNS: Priapism as the Initial Manifestation of Renal Carcinoms
Arch. Intern. Med. Chicago 123, 58-59(1969)

4o5. WEISSLEDER, H., H. KIEFER, H. -J. WILLMAN: Der heutige Stand der angiographischen Nierendiagnostik
Med. Klin. 64, 415-419(1969)

4o6. WENDT, A. J., Jr.: Drip Infusion Pyelography
Amer. J. Roentgen. 95, 269-282(1965)

4o7. WENZ, W., D. BEDUHN: Selektive Angiographie der A. renalis und der A. cervicalis ascendens beim metastasierenden Hypernephrom
Fortschr. Roentgenstr. 1o5, 276-278(1966)

4o8. WESTPHAL, R. D., R. SCOTT, E. F. ERIKSON, D. MOTZKIN: Scintillation Scanning in Renal Disease
J. Urol. 84, 519(1962)

4o9. WHARTON, L. R.: Preoperative Irradiation of Massive Tumors of the Kidney: A Clinical and Pathological Study
Arch. Surg. 3o, 35-51(1935)

41o. WHISENAND, H. M., D. KOSTAS, S. C. SOMMERS: Some Host Factors in the Development of Renal Cell Carcinoma
Western J. Surg. 7o, 284-285(1962)

411. WILDBOLZ, H.: Lehrbuch der Urologie
Springer-Verlag, Berlin, 1934

412. WILLIS, R. A.: Pathology of Tumors
Butterworth Medical Publications, London, 196o, p. 453-467

413. WILMANNS, H.: Chemotherapie maligner Tumoren. Klinische Erfahrungen
Boll. Soc. Med. Chir. Cremona 16, 645-668(1962)

414. WISE, G. J., M. A. BOSNIAK, P. B. HUDSON: Arteriovenous Fistula Associated with Renal Carcinoma of the Kidney
Brit. J. Urol. 39, 17o-177(1967)

415. WITTEN, D. M., L. F. GREENE, J. L. EMMETT: An Evaluation of Nephrotomography in Urologic Diagnosis
Amer. J. Roentgen. 9o, 115-123(1963)

416. WOHL, G. T.: Vertebral Metastasis in Renal Carcinoma: An Anatomic Correlation
Amer. J. Roentgen. 75, 93o-937(1956)

417. WOODRUFF, M. F. A.: Immunological Aspects of Cancer
Lancet 2, 265-27o(1964)

418. WOODRUFF, M. W., S. R. KIBLER, M. A. BENDER, M. BLAU: H$_{2}$o3 Neohydrin Kidney Photoscan: An Adjuvant to Diagnosis of Renal Disease
Urology 8o, 74(1963)

419. WOODRUFF, M. W., D. WAGLE, S. D. GAILANI, R. JONES, Jr.: The Current Status of Chemotherapy for Advanced Renal Carcinoma
J. Urol. 97, 611-618(1967)

42o. YOSHIDA, T.: Cancer Research in Japan
Cancer 16, 1oo7(1956)

421. ZINGG, E.: Wert der Cavographie bei der Abklärung von Nierentumoren. Bericht über die 8. Tagung der Vereinigten Norddeutschen Urologen in Hannover am 8./9. Oktober 1966
Tag. Ber. Z. Urol. 6o, 347(1967)

ZOLLINGER, H.: "Niere und ableitende Harnwege" in:
Spezielle pathologische Anatomie
Springer-Verlag, Heidelberg, 1966

Lebenslauf

Am 16.1o.1941 wurde ich, Lore Eschrich, geb. Krebs, als Tochter des im Jahre 1957 verstorbenen Volksschullehrers Theodor Krebs und seiner Frau Alice Krebs, geb. Schoof, in Lindau/Bodensee geboren.

Von 1947 - 1951 besuchte ich die Volksschule in Sigmarzell bei Lindau, anschliessend das Städtische Mädchengymnasium in Lindau, wo ich im Juli 196o die Reifeprüfung ablegte.

Vom Oktober 196o bis Februar 1966 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, mit Ausnahme des Wintersemesters 1964/65, in dem ich an der Rupprecht-Karl-Universität in Heidelberg immatrikuliert war.

1961 legte ich die naturwissenschaftliche, 1963 die ärztliche Vorprüfung und im Juni 1966 die ärztliche Prüfung ab.

Im Juli 1966 schloss ich die Ehe mit dem Studienrat Gernot Eschrich.

Vom 1.7.1967 bis zum 28.2.1968 leistete ich einen Teil der Medizinal-Assistentenzeit ab, vier Monate an der Chirurgischen Privatklinik Dr. Riefler/München, vier Monate an der Privatklinik "Der Westerhof"/Tegernsee.

Im April 1968 wurde ich Mutter von Zwillingen.

Vom 1.1o.1969 bis zum 31.1.197o beendete ich die Medizinal-Assistentenzeit an der Privatklinik "Der Westerhof".

Am 21.5.70 erhielt ich die ärztliche Approbation.